

Современный взгляд на фармакотерапию эндогенных психических заболеваний

В современной психиатрической литературе достаточно часто используются различные термины, связанные с психотропными препаратами, например «нейролептики» и «антипсихотики», употребляемые как синонимы. Терминологическая путаница может быть причиной не совсем верного терапевтического подхода, в том числе снижающего приверженность к терапии. На сегодняшний день термин «нейролептики» является не совсем корректным, так как нейролепсия – это состояние организма, которое сопровождается снижением двигательной и психической активности, безразличием к окружающим. Состояние достаточно нелегко переносится и может быть нежелательным побочным эффектом, развивающимся при применении некоторых препаратов с антипсихотическим действием, прежде всего типичных (конвенционных), особенно в высоких дозах. При этом способность вызывать нейролепсию вовсе не является обязательной для наличия у препарата антипсихотической активности. Как показывает опыт использования современных атипичных антипсихотиков, нейролепсия вовсе не обязательна для достижения антипсихотического эффекта в клинической практике. Соответственно, антипсихотики – это препараты, основным свойством которых является способность оказывать специфическое влияние на продуктивную психопатологическую симптоматику. В настоящее время класс антипсихотиков условно представлен двумя поколениями.

Основными целями терапии антипсихотическими препаратами являются:

- продуктивная психопатологическая симптоматика (бредовые и галлюцинаторные расстройства, нарушения мышления, расстройства поведения, психомоторное возбуждение и агрессивность психотической этиологии, стойкие навязчивости);
- биполярные расстройства (в частности, состояния мании или гневливой мании), психотическая тревога.

В случае использования атипичных антипсихотиков (SGA, антипсихотики второго поколения) к этому списку необходимо добавить негативную или дефицитарную симптоматику, апатоаблические проявления, эмоциональное уплощение, а также когнитивные нарушения при различных психозах и эндогенных заболеваниях.

В некоторых научных статьях встречается мнение о том, что единственным отличием атипичных антипсихотиков от типичных является отсутствие или меньшая частота и выраженность экстрапирамидных расстройств (ЭПР). Это не совсем так. Многие клинические исследования доказали, и это указано в международных протоколах и руководствах, что некоторые атипичные антипсихотики (амисульприд (Солиан), оланзапин, рисперидон, клозапин) отличаются от типичных большей эффективностью в

отношении позитивной и негативной симптоматики. Важно, что атипичные антипсихотики не вызывают вторичную негативную симптоматику или NIDS (нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром) и так называемую нейролептическую депрессию. Ввиду изменившейся концепции лечения психотических состояний (а именно, осознание важности создания терапевтического альянса врач-пациент-родственники) атипичные антипсихотики обеспечивают более высокую приверженность пациентов терапии. Использование атипичных антипсихотиков является экономически выгодным за счет снижения частоты рецидивов и повторных госпитализаций и улучшения социального и профессионального функционирования больных.

Основные отличия типичных антипсихотиков от атипичных представлены в таблице 1.

Психиатрия – очень сложная и достаточно медленно развивающаяся наука, это связано с тем, что до сих пор нет однозначных диагностических инструментов (инструментальных или лабораторных методов исследования), которые могли бы со 100% точностью указать диагноз или необходимость назначения того или иного антипсихотика. Мнение о том, что при первичном психотическом эпизоде лечение надо начинать с типичных антипсихотиков,

а затем переводить пациентов на атипичные, существует до сих пор. И связано это в основном с организационными и финансовыми проблемами современного здравоохранения. По моему клиническому опыту и опыту моих коллег, такая ситуация была в 90-е годы прошлого столетия, когда из атипичных антипсихотиков существовали клозапин и рисперидон. Рисперидон не обладает достаточной седативной активностью, а клозапин достаточно медленный антипсихотик, вызывающий избыточную седацию и иногда выраженную ортостатическую гипотензию. Поэтому при купировании психотических эпизодов не было выбора.

В настоящее время доступно большое количество различных атипичных антипсихотиков, их современные лекарственные формы, такие как инъекционные формы, диспергированные таблетки и таблетки для рассасывания, а также растворы для питья, обеспечивающие быстрое наступление адекватного антипсихотического эффекта в первые часы и дни.

Поэтому лечение первичного психотического эпизода целесообразно начинать сразу с применения атипичного антипсихотика даже в случае агрессивного поведения больного, наличия выраженного возбуждения или некомплайентности к пероральному приему лекарств. И здесь нужно отметить, что при достаточной подготовке специалиста количество некомплайентных больных также может сократиться. Даже при первом психотическом эпизоде, часто существует возможность уговорить пациента в остром состоянии на прием лекарственного препарата. При наличии комплайенса к пероральному антипсихотическому лечению задача ведения острого больного еще больше облегчается и выбор антипсихотиков, доступных для применения, расширяется.

Современные руководства по психотерапии рекомендуют даже в острых состояниях и при выраженном возбуждении начинать прежде всего с применения атипичных антипсихотиков в комбинации с бензодиазепинами до 10-14 дней, при необходимости с анксиолитиками, антигистаминными препаратами с седативным эффектом и/или стабилизаторами настроения. Особенно важной для первичных больных является возможность назначения антипсихотика с первых дней для быстрого и эффективного купирования психотической симптоматики, а также предотвращения развития вторично-негативной симптоматики, что часто

встречается при лечении типичными нейролептиками.

Дискуссионным остается вопрос превосходства одних атипичных антипсихотиков над другими.

Современный метаанализ (Leucht, 2009) эффективности антипсихотиков второго поколения показал, что внутри группы по совокупности 9 параметров выделяются 4 антипсихотика (амисульприд (Солиан), рисперидон, оланзапин, клозапин), которые показали большую эффективность, чем антипсихотики первого поколения. Другие пять атипичных антипсихотиков (зотепин, zipразидон, арипипразол, сертиндол, кветиапин) не показали преимуществ в эффективности по сравнению с антипсихотиками первого поколения.

Вместе с тем говорить, что существует идеальный антипсихотик, я бы не стал. Не уверен, что есть объективная научная база превосходства какого-либо конкретного антипсихотика перед остальными. У одного пациента может быть эффективнее один антипсихотик, у другого – другой. Причины этого разнообразны и фактически не поддаются системному изучению. Возможно, это пол пациента, раса, возраст, гормональный уровень и хронотип, особенности метаболизма. Кроме того, особенности реакции на тот или иной препарат связаны с генетически обусловленными различиями в скорости метаболизма тех или иных антипсихотиков, в строении белков, являющихся рецепторными мишенями действия антипсихотиков (D₂- и 5-HT₂-рецепторов), в количестве и плотности этих рецепторов в различных областях мозга и т.д. Подтверждением этого является тот факт, что в США уже известны генетические маркеры, позволяющие предсказать чувствительность или, напротив, резистентность больного к некоторым антипсихотикам. В будущем, вероятно, нас ожидает открытие еще большего количества генетических маркеров, что даст возможность для широкой индивидуализации терапии и для назначения антипсихотиков не по эмпирическому принципу, методом проб и ошибок и перебора при неэффективности назначенного препарата, а на основании анализов конкретного больного.

Еще один актуальный вопрос современной психофармакотерапии – выбор между оригинальными и генерическими препаратами.

При выборе терапии оригинальные препараты для меня, как для специалиста, более предпочтительны. Мы знаем, что оригинальный препарат – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, защищенное патентом, которое выходит на рынок под собственным зарегистрированным названием. Генерический препарат должен быть эвивалентным оригинальному, в частности, выделяют такие типы эквивалентности:

- фармацевтическая;
- биоэквивалентность (изученная в экспериментах in vitro или в исследованиях с участием здоровых добровольцев);
- терапевтическая.

Таблица 1. Сравнительная характеристика типичных и атипичных антипсихотиков

Основные различия	
Типичные	Атипичные
В обычных дозах часто вызывают ЭПР, эмоционально-волевые и когнитивные симптомы, симптомы паркинсонизма	В терапевтическом диапазоне доз не вызывают ЭПР, не усугубляют анергию, обеднение мышления, аффекты и мотивации, не угнетают когнитивную сферу
Могут индуцировать изменения аффективного фона (дисфории, депрессия)	Способствуют нормализации аффективных нарушений
Высокая частота фармакорезистентности	Некоторые препараты позволяют преодолеть фармакорезистентность
В низких дозах обладают отдельными свойствами атипичных антипсихотиков	В зависимости от дозы влияют на продуктивную и негативную симптоматику
Эффективность	
Слабое влияние на негативную симптоматику или ее углубление, когнитивный дефицит	Некоторые препараты эффективнее галоперидола устраняют острую продуктивную симптоматику и психотическую тревогу
Комплайенс	
Акинезия, анергия, дисфория	Высокая стоимость
Переносимость	
Экстрапирамидный синдром, холинолитические побочные эффекты	Увеличение массы тела, гиперпролактинемия
Безопасность	
Поздняя дискинезия	Метаболические, эндокринные нарушения, диабет

В психиатрии от качества антипсихотика зависит эффективность и безопасность лечения, а в итоге и качество жизни пациентов. Каждый врач-психиатр должен понимать, что выбор препарата для лечения — это очень сложная задача, требующая всесторонних знаний, в том числе фармакологических и фармакоэкономических. Мы должны учитывать стоимость не упаковки препарата, а лечения в целом. Недостаточная эффективность может стать причиной повторного обострения, а риск побочных эффектов ведет к снижению комплаентности пациента и, возможно, к прекращению терапии.

Достаточно часто в терапии психических расстройств назначают одновременно несколько препаратов, однако нет доказательной базы, что комбинированная терапия эффективнее (особенно в пределах одной фармакологической группы), чем монотерапия. В некоторых случаях, наоборот, сочетание двух и более антипсихотиков способно снижать антипсихотический эффект одного из них: сохраняются психотические симптомы, что удлиняет сроки пребывания в стационаре (табл. 2).

преследующая цель коррекции недостатков основного препарата. Например, персистирующие симптомы агрессивности, враждебности, колебания настроения являются показанием для комбинаций антипсихотиков с вальпроатами (Депакин).

Интересные наблюдения в современной терапии психических расстройств позволяют отметить, что большинство украинских психиатров используют назначения нескольких препаратов и видят улучшение у пациентов: больные выходят из психоза быстрее, в частности, при применении рисперидона и галоперидола. Это можно объяснить следующим образом: полинейролепсия приводит к эффективному повышению доз антипсихотиков в пересчете на общий хлорпромазиновый эквивалент (особенно с учетом фармакокинетических взаимодействий, повышения концентраций антипсихотиков в результате взаимного замедления метаболизма во многих из подобных комбинаций). Поэтому кажущаяся более высокая эффективность сочетания нескольких препаратов по сравнению с монотерапией связана со склонностью некоторых

Таблица 2. Нецелесообразные комбинации атипичных антипсихотиков

Комбинация	Пояснение
Оланзапин + клозапин или рисперидон + zipрасидон	Близость нейрохимического и клинического действия
Атипичные антипсихотики + трициклические антидепрессанты или антихолинергические корректоры	Усиление холинолитических побочных эффектов, ухудшение когнитивных функций, удлинение интервала QT, пропсихотический эффект
Рисперидон или бензамиды + флувоксамин	Усиление гиперпролактинемии
Клозапин или оланзапин + карбамазепин	Увеличение риска гематологических осложнений
Клозапин + бензодиазепины	Риск угнетения дыхания

Важно отметить, что сочетание нескольких препаратов увеличивает риск развития побочных эффектов (например, ЭПР, метаболические, седация, сексуальная дисфункция). Побочные эффекты не только снижают качество жизни пациентов, но и могут стать причиной несоблюдения терапии данной группы больных. Монотерапия сегодня декларируется большинством авторитетных руководств как золотой стандарт антипсихотической терапии.

Перспективной в лечении эндогенных заболеваний является возможность влиять на разную психотическую симптоматику путем изменения дозы препарата. Например, Солиан (амисульприд) при монотерапии в зависимости от дозы может использоваться для купирования продуктивной психотической симптоматики в дозе от 400 до 800 (1200) мг в сутки, для стабилизирующей терапии — 400 мг в сутки; для профилактического лечения — от 50 до 300 мг в сутки. В Украине уже зарегистрирована новая фармакологическая форма оригинального препарата амисульприда Солиана — раствор для перорального применения, а в аптеках она появилась в середине 2010 года. Для психиатров это хорошая возможность использования новой лекарственной формы для купирования острой психотической симптоматики у пациентов с первым психотическим эпизодом, особенно в случае некомплаентности.

Важно отметить, что категоричность неиспользования нескольких препаратов не является абсолютной, а всего лишь предпочтительной. В особых случаях может быть допустима комбинация двух антипсихотиков,

врачей принимать неспецифическую седацию и двигательное торможение с истинным антипсихотическим эффектом.

Общие принципы антипсихотической терапии хорошо известны:

- обязательный учет особенностей клинической картины при выборе препарата;
- приоритет монотерапии;
- подбор оптимальной дозы и адекватный темп ее наращивания;
- непрерывный анализ комплаентности;
- мониторинг безопасности.

Оценивать эффективность препарата и ставить вопрос о смене препарата следует не ранее чем через 3-4 нед (разумеется, при отсутствии серьезных нежелательных явлений). При фармакорезистентных состояниях этот период увеличивается вдвое. Продолжительность терапии на фоне достигнутой полноценной ремиссии (при полном отсутствии остаточных симптомов) должна составлять не менее 1-2 лет после первого приступа и не менее 5 лет после повторного.

В целом же необходимо признать, что проблемы комбинированной терапии эндогенных заболеваний по-прежнему относятся к числу наименее изученных.

Все препараты имеют определенные свойства, однако выбирать следует индивидуально для каждого больного. Широкое внедрение препарата в практику происходит лишь после того, как он обретает свою «нишу» применения.

Список литературы находится в редакции.



СОЛИАН® — ВОЗВРАТ К ПОЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ



- высочайшая эффективность при позитивных и негативных симптомах
- быстрое начало действия
- оптимальный профиль безопасности

амисульприд®
Солиан
Сила в атипичности

sanofi aventis
Главное - здоровье

UA_AMS.10.04.01