

Клинико-фармакологические аспекты развития эффектов при антипсихотической терапии

С.Ю. Масловский, В.Л. Козловский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В статье представлены некоторые общие и частные вопросы влияния антипсихотиков на симптоматику и течение шизофрении. Обсуждаются положения об ограниченной эффективности проводимой антипсихотической терапии. Приводятся данные о механизмах развития, сроках возникновения и продолжительности антипсихотического действия. Рассматриваются клинико-социальные критерии эффективности лечения шизофрении и некоторые вопросы оценки результатов терапии.

Ключевые слова: шизофрения, терапия, действие антипсихотиков

Clinical and pharmacological aspects of effects development during antipsychotic drug therapy

S.Yu. Maslovsky, V.L. Kozlovsky

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

Summary. The paper outlines some general and incidental issues concerning the effects of antipsychotics on symptomatology and the course of schizophrenia. Also discussed is the existence of certain limitations of antipsychotic drug therapy. Data are adduced about the mechanisms of development, time of onset and duration of antipsychotic action. Clinico-social criteria of the efficacy of schizophrenia treatment and some problems of evaluation of therapeutic outcomes are reviewed.

Key words: schizophrenia, therapy, action of antipsychotics

Очевидные преимущества нейролептиков перед шокowymi методами лечения надежно обеспечили антипсихотической терапии место ключевого способа лечения шизофренических психозов на протяжении последних десятилетий. Однако уже в самом начале так называемой «психофармакологической эры» возникли сомнения относительно возможности нейролептических препаратов непосредственным образом устранять и «излечивать» психопатологические нарушения [25, 26]. Дальнейшее изучение различных преобразований, возникающих вследствие системного назначения антипсихотических средств, привело исследователей к пониманию того, что «нейролептики не лечат шизофрению в том смысле, как антибиотики инфекционные болезни» [6] и фармакологическое лечение само по себе «не порождает феноменов здоровой психики» [20]. Эти выводы удачно иллюстрируются формулировкой В.Н. Мясищева (1964) о «временной симптоматической коррекции» как о пределе возможностей психофармакологического лечения. Существование ограниченных возможностей психофармакотерапии в дальнейшем установили многие исследователи [1, 15, 21]. Подтверждением вышеизложенных взглядов служат некоторые принципиальные аспекты, обнаруженные при изучении реализации влияния антипсихотиков на патологический процесс.

Один из таких аспектов связан со временем возникновения и окончания антипсихотического действия нейролептиков. Изучение патокинетики при системном назначении нейролептиков во время острых приступов шизофрении позволило

сделать вывод о том, что собственно антипсихотическое действие, непосредственно связанное с редукцией продуктивной симптоматики, развивается только спустя 4–6 недель после начала терапии. Этот установленный временной интервал обусловлен последовательностью терапевтического регресса, который начинается с редукции только таких известных проявлений психоза, как напряженность, тревога, страх, возбуждение, и некоторых других [30]. В специальных исследованиях этапность терапевтического регресса при обратном развитии симптоматики острых приступов шизофрении была описана детально [19]. На первом этапе параллельно ослаблению тревоги, страха, растерянности, двигательного возбуждения происходит изменение смысла патологических переживаний в плане «отступления угрозы». Следующий этап «редукции синдрома» характеризуется снижением аффективной напряженности с возрастанием субъективной значимости событий окружающего мира, что приводит к возникновению противоречий между реальностью и патологическими переживаниями. На этапе «деструкции синдрома» продолжается снижение чувственной насыщенности патологических переживаний, и только на этом этапе происходит регресс психопатологических компонентов синдрома. Их обратное развитие выражается в том, что слуховые обманы восприятия становятся тише, начинается упрощение и распад бредовых построений, редуцируются проявления психического автоматизма. На заключительном этапе «трансформации основного синдрома» происходит переход на преимущественно аффективный уровень психопатологиче-

ских нарушений с последующим формированием депрессивного или маниакального синдрома. В дальнейшем, по мере купирования аффективных нарушений, симптоматика упрощается до уровня невротоподобных расстройств. Совершенно очевидно, что изложенная этапность не всегда имеет строго очерченные границы и длительность каждого этапа может колебаться от нескольких дней до нескольких недель. Тем не менее наличие первичного этапа «прямого» [52] или «непосредственного» [4] действия нейролептиков, приводящего исключительно к редукции напряженности, тревоги, страха, растерянности, является залогом успешного наступления дальнейших клинических преобразований. Это действие нейролептиков хорошо известно под историческим названием «собственно психическое действие» [29], которое в современных публикациях стало также именоваться как «быстрое» или «неспецифическое». Являясь действительно неспецифическим, оно может наблюдаться и у здоровых людей в виде эмоционального безразличия, заторможенности, сонливости и пониженного реагирования на внешние стимулы («эмоциональная тупость»). По давно существующему мнению многих исследователей, только наличие этого неспецифического действия на «элементарные основы симптообразования», включающие в себя широкий спектр проявлений патологической аффективности и психомоторики, способно вызвать развитие антипсихотического эффекта нейролептиков. Во многих случаях быстрота наступления неспецифического седативного действия может создавать иллюзию быстрого развития специфического антипсихотического эффекта, поскольку сопровождается негативным действием на когнитивные функции с резким подавлением эмоционального ответа как к внешним раздражителям, так и к собственной психопродукции.

Необходимо отметить, что нейролептики обладают не только неспецифическим седативным эффектом, но могут оказывать и прямо противоположное действие – стимулирующее, которое также относится к неспецифическому действию этих лекарственных средств. Впервые стимулирующее действие нейролептиков было описано в 1957 году на примере назначения малых доз прохлорперазина, и было названо «дезингибирующим» [31]. По сути, это действие является парадоксальным для антипсихотических препаратов, тем не менее оно широко использовалось для достижения стимулирующего, растормаживающего эффекта у соответствующего контингента больных шизофренией, а нейролептики, оказывающие такое действие, получили в свое время название «биполярных» [35]. Неспецифическое стимулирующее действие могут оказывать антипсихотики, назначенные в низких дозах, но уже в диапазоне терапевтических доз оказывающее тормозящее седативное влияние. При этом чем шире у конкретного препарата диапазон терапевтических доз и избирательнее действие на медиаторные системы, тем ярче может проявиться его парадоксальное стимулирующее действие

в их низком диапазоне. Данный феномен можно описать как процесс «торможение торможения», имеющий непосредственное отношение к фармакодинамике антипсихотического препарата обуславливающей активацию дофаминергической передачи.

Стандартный период времени, необходимый для возникновения специфического антипсихотического эффекта, колеблется в различных клинических руководствах от 4 недель [33, 55] до 6 [44]. Наличие этого временного интервала позволило некоторым исследователям [28, 42] называть такое начало антипсихотического действия «задержанным началом» («delayed onset» of antipsychotic action). Для объяснения потенциальных механизмов развития «задержанного начала» антипсихотического действия была привлечена теория «блокады деполяризации» («depolarization block» theory) [38, 40]. Эта теория базируется на результатах доклинических исследований при остром и хроническом введении галоперидола лабораторным животным. Полученные результаты привели к заключению о существовании корреляции между развитием антипсихотического эффекта нейролептиков у людей и способностью нейролептиков вызывать блокаду деполяризации дофаминовых нейронов мезолимбической системы мозга крыс, которая наступала через 3 недели после начала повторных введений галоперидола [32, 39]. Таким образом, продолжительность временного промежутка, наличие которого необходимо для осуществления клинических преобразований, предшествующих наступлению антипсихотического действия, было подтверждено результатами экспериментальных исследований.

Рассмотрение механизмов и сроков развития антипсихотического эффекта является не только одним из аргументов, подтверждающих тезис о том, что нейролептики прямо не устраняют психотическую симптоматику. Знание определенных сроков развития антипсихотического действия имеет и очевидную практическую значимость. Согласно стандартным рекомендациям именно период времени, равный 4–6 неделям от начала приема антипсихотика, является достаточным для клинического заключения о целесообразности дальнейшего продолжения назначенной терапии. В других случаях окончание этого периода служит указанием на возникшую необходимость перевода резистентных пациентов на другой антипсихотический препарат.

Несмотря на существование клинических закономерностей и экспериментальных обоснований срока возникновения антипсихотического действия, за последнее время обозначилась тенденция к пересмотру этого периода действия препаратов в сторону его значительного сокращения. Истоками этой тенденции являются данные нескольких недавних публикаций и предложенная на их основе гипотеза «раннего начала» антипсихотического действия («early-onset hypothesis» of antipsychotic action) [28]. Одной из предпосылок появления этой гипотезы также явились результаты экс-

периментальных исследований. В проведенных опытах было подтверждено, что 3–4-недельное хроническое введение галоперидола действительно снижает на 65–80 % количество спонтанно активных дофаминовых нейронов передней области покрышки среднего мозга крыс [49, 50], то есть вызывает «блокаду деполяризации». Однако такая блокада развивается только при общей анестезии животных хлоралгидратом и не развивается при иммобилизации крыс с помощью d-тубокурарина или сукцинилхолина. Таким образом, обоснование сроков возникновения антипсихотического действия механизмом развития «блокады деполяризации» было расценено этими исследователями как артефакт, к которому непосредственно причастна анестезия хлоралгидратом в ходе постановки эксперимента.

В немногочисленных работах была предпринята попытка обоснования гипотезы «раннего начала» антипсихотического действия на клиническом уровне. Первой такой работой было исследование O. Agid et al. (2003), в котором авторы систематизировали и провели статистический метаанализ результатов двух двойных-слепых контролируемых исследований, включивших в себя 7450 пациентов, которые получали оланзапин (3750 пациентов), галоперидол (2447), рисперидон (896), хлорпромазин (95) и плацебо (262). Предметом анализа явилась динамика психотической симптоматики, оцениваемая по соответствующим выборочным пунктам шкал BPRS и PANSS, на протяжении первых четырех недель терапии. Данные статистического анализа позволили авторам сделать два принципиальных вывода. Первый, постулировал развитие антипсихотического действия уже на первой неделе терапии. Вторым выводом был обоснован обнаруженной динамикой снижения баллов шкал BPRS и PANSS, которая за первые 2 недели терапии (24,4 %) была достоверно больше ($p < 0.01$), чем за последующие 2 недели (7,7 %). Таким образом, терапевтический регресс психотической симптоматики был в 3 раза более значимым в течение первых 2 недель терапии, чем на протяжении 2 последующих недель. Однако на убедительность этих выводов существенно влияет целый ряд принципиальных методических недостатков, справедливо отмеченных самими авторами исследования. Наиболее существенные недостатки заключаются в наличии washout-периода перед включением в исследования только у 62,8 % пациентов, а также наличие всего 47,4 % пациентов с диагнозом шизофрении. Очевидная важность последнего обстоятельства была наглядно показана в более раннем исследовании, которое установило развитие антипсихотического действия галоперидола у 75 % пациентов с шизофреноформным расстройством уже к 8 дню терапии, и аналогичное развитие антипсихотического эффекта у 70 % больных шизофренией только между 8-м и 36-м днями терапии [48]. Дальнейшее развитие гипотезы «раннего начала» антипсихотического действия нейролептиков связано с исследованиями S. Karur et al. (2005) и S. Leucht et

al. (2005, 2007), выводы которых также нуждаются в тщательном рассмотрении.

Подробное обсуждение временного интервала, необходимого для достижения антипсихотического эффекта, обусловлено тем, что его наличие во многом оставляет неизвестным механизм развития антипсихотической активности в настоящее время. С одной стороны, экспериментальные и клинические данные убедительно указывают на первичную вовлеченность дофаминергической передачи в развитии антипсихотического эффекта. С другой стороны, известное отсутствие корреляции между концентрацией препаратов в плазме крови и выраженностью антипсихотического действия свидетельствует о том, что в формировании последнего дофаминергическая система имеет значение только в качестве пускового фактора.

Наличие 4–6-недельного «латентного» периода в активности антипсихотиков предполагает сложный механизм перестройки в нейрохимических системах, компенсаторно связанных с блокадой дофаминовых рецепторов. Это предположение подтверждает зависимое увеличение числа рецепторов на нейронах и стимуляция катехоламинергических систем мозга в ответ на блокаду дофаминовых рецепторов классическими нейролептиками [13, 53, 57]. Кроме того, длительное использование дофаминовых блокаторов вызывает существенную диссоциативную стимуляцию дофаминергических систем в отдельных областях ЦНС [51], что проявляется развитием практически необратимых побочных эффектов в виде появления поздних дистоний и поздней дискинезии. Другими словами, в ЦНС формируется вторичная диссоциация физиологических ответов на блокаду дофаминергических процессов. Вследствие этого не исключена вероятность наличия локализованной нейрохимической поломки, связанной с появлением психотической симптоматики. Действительно, сейчас полагают, что в патогенезе шизофрении дисфункция мезолимбической и мезокортикальной систем определяет, соответственно, развитие позитивной и негативной симптоматики [54, 57]. При этом ясно, что действие антипсихотиков, не является избирательным только по отношению к этим патологическим областям мозга. Распределение препаратов более или менее оказывается диффузным по всему объему мозга, однако реакции, наблюдаемые при действии антипсихотиков можно локализовать относительно известных структур ЦНС [58]. Например, развитие острой дистонии или лекарственного паркинсонизма определенным образом указывает на блокаду дофаминовых рецепторов в нигростриатной системе, при том что это часто сочетается с отсутствием терапевтической эффективности. Сказанное свидетельствует о том, что либо функциональный ответ на блокаду дофаминовых рецепторов в разных регионах ЦНС не совпадает по знаку, либо, дофаминергические процессы, скорее всего, служат только толчком к развитию истинных антипсихотических механизмов. Если прямая стимуляция дофаминергической передачи прямо

связана с развитием психотических нарушений [34, 56], то ее блокада при эндогенных нарушениях непосредственно не коррелирует с редукцией психотической симптоматики (на что указывает «латентный» период в действии антипсихотиков), но обрывает психоз, вызванный дофаминпозитивными средствами [10, 56]. Эти данные могут указывать на то, что в условиях сформировавшегося устойчивого патологического состояния, связанного с длительным нарушением биохимических процессов в ЦНС, включаются полимедиаторные процессы взаимодействия «патологического» и «лекарственного» метаболизма.

Рассмотренная выше зависимость «время-эффект» непосредственно связана и с адекватно выбранной терапевтической дозой препарата, под которой следует понимать ту дозу антипсихотика, которая определяет развитие нейрохимических изменений и последующего «лекарственного» метаболизма, лежащего в основе формирования специфических психотропных эффектов. Рациональность подбора терапевтической дозы антипсихотика традиционно заключается в первоначальной оценке реакции больного на «малые» дозы препарата в течение первых 2–3 дней с последующим быстрым наращиванием дозировок до рекомендуемого производителем среднетерапевтического диапазона. Дальнейший лечебный потенциал «лекарственного» метаболизма, детерминированного установлением терапевтической концентрации антипсихотика в плазме, будет определяться его взаимодействием с имеющимся нейрохимическим фоном в виде сложившегося «патологического» метаболизма.

Рассматривая принципиальные возможности взаимодействия между изменениями нейрохимических систем, опосредованными лекарственным фактором, с одной стороны, и «патологическим» нейрохимическим метаболизмом, с другой, возможно оценить потенциальные пути нарушений, реализуемые на уровне работы отдельного синапса. В случае гиперактивности катехоламинергической системы при психотических состояниях, очевидно, будут иметь значение два патологических механизма: усиленный выброс медиатора из пресинаптических окончаний при нормальной плотности и чувствительности постсинаптических рецепторов, либо высокая чувствительность постсинаптических рецепторов при нормальном выбросе передатчика. Механизм развития данных нарушений может быть реализован, по всей видимости, вследствие «поломки» на уровне генома. Оценивая действие лекарственных препаратов в условиях сохранности физиологических механизмов обратной регуляции синапса, можно считать, что применение антипсихотиков в малых дозах, при «патологии постсинапса», выражающейся в повышенной плотности постсинаптических рецепторов, вызовет в начале терапии обострение психоза за счет неспецифического активирующего действия препарата. В основе этого эффекта лежит известная способность антипсихотиков блокировать высокочувствительные «запирающие»

ауторецепторы, локализованные на пресинаптических структурах, что вызывает усиление выброса медиатора и обострение психотической симптоматики. В дальнейшем по ходу продолжения лекарственной терапии возможна компенсация этого состояния за счет вторичного уменьшения плотности и чувствительности постсинаптических структур. Представленный механизм может свидетельствовать о том, что быстрое назначение терапевтических доз антипсихотика является более благоприятным вариантом выбораточной дозы препарата, чем назначение малых доз антипсихотика, или медленная титрация в ожидании терапевтического ответа. В условиях патологии, связанной с нарушением механизмов пресинаптического регулирования, когда при возбуждении в синапсе создаются нефизиологически высокие концентрации медиатора, большие и малые дозы антипсихотиков будут одинаково направлены по своему эффекту, а различия, очевидно, будут определяться степенью выраженности терапевтического действия, но не возникновением парадоксальных реакций в ходе лекарственной терапии.

В качестве дополнительного подтверждения «временной симптоматической» природы антипсихотического действия может выступать и его непосредственная продолжительность. Существование жесткой связи между необходимостью постоянного приема нейролептиков и сохранением антипсихотического эффекта хорошо известно. Наиболее отчетливо эту зависимость показывают исследования, изучающие последствия резкой или постепенной отмены нейролептиков (*abrupt or gradual withdrawal studies*). Обобщенные результаты этих исследований свидетельствуют о закономерно высоком проценте рецидивов психоза после отмены антипсихотиков, превосходящем к тому же более чем в 3 раза процент рецидивов у больных, продолжающих получать антипсихотическую терапию [37].

Относительно так называемого «глобального действия» антипсихотических препаратов на течение шизофрении заслуживает внимания позиция некоторых клиницистов, расходящаяся с принятой точкой зрения. Так, А.В. Снежневский (1961) считал, что основное действие нейролептиков сводится к тому, что они ускоряют движение процесса, завершая его активную фазу в более короткие сроки с соответствующим более быстрым формированием дефектных состояний. Аналогичную точку зрения высказывал J. Glatzel (1967), считавший, что нейролептическая терапия усиливает, ускоряет движение шизофренических психозов в направлении к «чистому дефекту». Небезынтересно отметить, что еще в 1939 году М.З. Каплинский обнаружил такое же влияние на течение психоза судорожных припадков и инсулиновых ком, объединенных в то время в понятие «активной терапии». Он писал, что «активная терапия как бы мобилизует и подчеркивает дефект» и способна играть «роль быстрого перевода процесса из острого или подострого в хронически дефектное состояние». С изложенными взглядами,

однако, не согласуются признанные возможности нейролептической терапии сдерживать темп прогрессивности психоза с соответствующим препятствованием более быстрому формированию дефектных состояний.

Способность нейролептиков сдерживать темп прогрессивности психоза может нуждаться в некотором уточнении. Суть вопроса заключается даже не в способности нейролептиков препятствовать прогрессивности процесса, а в определенных обстоятельствах, регламентирующих саму прогрессивность. Наличие вариабельности течения и исходов «раннего слабоумия» отметил еще А. Ноше около 100 лет тому назад в ходе известной полемики с Е. Краепелин о концепции и границах этой нозологической единицы. С этого времени начался многолетний процесс накопления данных о прогрессивности и исходах шизофрении, впоследствии изложенных в фундаментальных публикациях М. Bleuler, L. Ciompi, M. Tsuang, С.М. Harding. Проведенный метаанализ этих и целого ряда других масштабных катamnестических наблюдений привел к выводу об ограниченной во времени прогрессивности шизофрении, которая практически у половины больных наблюдается только на протяжении первых 6 лет течения психоза [41]. Более того, клинический и исследовательский опыт некоторых авторов позволил им выделить и аргументированно обосновать существование «регрессивного» типа развития шизофрении [2, 16, 23]. Таким образом, действие нейролептиков, направленное на сдерживание прогрессивности психоза, в зависимости от его длительности может ограничиваться лишь симптоматическим влиянием.

Еще одним важным дополнением к оценке терапевтической эффективности антипсихотических препаратов на течение психоза является естественный фактор спонтанного ремиттирования при шизофрении, к недопустимости игнорирования которого давно призывают исследователи [45]. Разграничение эффектов собственно терапии и тенденций к спонтанному выздоровлению представляет собой очевидную трудность. Недостаточный учет спонтанных тенденций течения болезни может исказить представление об эффективности лечения, когда положительный результат фармакотерапии, являясь проявлением спонтанной ремиссии, не отражает истинной реакции больного на препарат [24]. В то же время вычленение и идентификация спонтанных тенденций течения психоза являются объективно трудноразрешимой задачей. Поэтому при оценке результатов лечения скорее приходится констатировать «тесное сплетение спонтанных тенденций к ремиссии с тенденциями, вызванными терапевтической эффективностью» [9].

При оценке результатов лекарственного лечения шизофрении не вызывает разногласий вопрос о том, что можно признать наиболее достоверным критерием его эффективности. Этим критерием единодушно признается уровень социально-трудовой адаптации больных, который долгие

годы оценивался у нас в стране по единственной шкале М.Я. Серейского (1939). Однако имеющаяся в шкале доля условности, которую отмечал и сам автор, в оценке регресса клинической симптоматики и параллельной оценке качества социально-трудового восстановления пациентов не позволяет, в частности, полностью охватить все варианты взаимоотношений этих показателей при формировании ремиссий. Отсутствие в ощутимой части случаев прямой зависимости между степенью обратного развития психопатологических нарушений и качеством социальной адаптации пациентов является характерной чертой именно шизофренических психозов, и обозначается понятием клинко-социальной диссоциации. Отсутствие при клинко-социальной диссоциации прямого параллелизма между выраженностью психических нарушений и уровнем социальной адаптации может проявляться в двух вариантах. При первом варианте («интравертный тип адаптации» по Г.В. Логвинович) клинко-социальная компенсация состояния сочетается с социальной декомпенсацией. При втором варианте («экстравертный тип адаптации» по Г.В. Логвинович) социальная адаптация больных сохраняется при параллельной клинко-социальной декомпенсации состояния. Несмотря на то что выделенные клинко-социальные взаимоотношения впервые были описаны более 70 лет назад, данные об их распространенности получены относительно недавно. В специальных исследованиях перечисленные типы адаптации были обнаружены у 34 % [11] и 44,5 % [27] больных шизофренией. Таким образом, при оценке результатов лекарственного лечения минимум у каждого третьего больного шизофренией может возникнуть необходимость в проведении дифференцированной стратегии лекарственной терапии, обусловленной вариантом клинко-социальной диссоциации.

В дополнение необходимо отметить, что при анализе результатов лекарственной терапии такой бесспорный показатель ее эффективности, как устранение психопатологических нарушений, может утрачивать при шизофрении свое абсолютное значение. Несмотря на очевидную парадоксальность такого утверждения, поводом к его рассмотрению может служить то обстоятельство, что психопатологическая симптоматика не всегда представляет собой прямой фактор дезадаптации. Для иллюстрации этого феномена можно привести наблюдения некоторых исследователей. Так, И.Я. Гурович и Л.И. Сальникова (1994) описывали длительно не госпитализирующихся больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидными состояниями, у которых установка на регулярный прием психотропных средств вытекала из содержания болезненных переживаний. А.Г. Бильжо (1985) при исследовании социальной адаптации больных шизофренией после юношеских протрагированных приступов отмечал, что сверхценные увлечения (типа «метафизической интоксикации»), трансформируясь с возрастом, становились важным реадaptационным звеном. У

пациентов с наиболее высоким уровнем социальной адаптации содержание сверхценных построений в дальнейшем становилось формой успешной профессиональной деятельности. Оригинальные наблюдения принадлежат Е.Н. Каменевой (1933), которая писала, что «вспышка процесса выявляет у личности новые трудовые устремления и возможности». В коллективной монографии «Системный подход и психиатрия» (1976) приводились клиничко-статистические результаты исследования 500 больных шизофренией с длительностью болезни от 3 до 5 лет, у которых аффективные расстройства в рамках процессуального заболевания предупреждали нарастание негативных изменений личности. Аффективным нарушениям авторы отвели роль механизмов, противостоящих деструк-

тивному действию психоза, и расценивались ими как факторы, «прикрывающие либо защищающие личность». С точки зрения Ю.Л. Нуллера (1982) схожую функцию могут выполнять и деперсонализационные расстройства, которые способны как бы блокировать продуктивную симптоматику и скрывать формирующийся дефект. Безусловно, было бы неверным и переоценивать значимость приведенных примеров. Однако их наличие в клинике шизофрении еще раз доказывает необходимость дифференцированного подхода к оценке результатов лекарственной терапии этого заболевания, облигатным признаком которого является диссоциативность его проявлений — от клиничко-лабораторных до клиничко-социальных.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Калинин В.В. Терапия эндогенных психозов: прошлое, настоящее, будущее. *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*, 1991; 1: 67–75.
2. Аграновский М.Л. Соотношение эндогенных и экзогенных факторов в риске развития приступов шизофрении: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 40 с.
3. Бильжо А.Г. Особенности социально-трудовой адаптации у больных при благоприятных исходах юношеских атипичных протрагированных шизофренических приступов // *Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. – Рига, 1985: 122–125.
4. Вовин Р.Я. О клинических эффектах нейролептиков. *Журн. неврол. и психиатр. им С.С. Корсакова*, 1984; 84: 413–418.
5. Гурович И.Я., Сальникова Л.И. Длительно не госпитализирующиеся больные параноидной шизофренией. *Соц. и клин. психиатрия* 1994; 4: 5–12.
6. Жарковский А.М. Адаптационные изменения нейромедиаторных систем мозга под влиянием психотропных средств (нейролептики, транквилизаторы). Дисс. ... д-ра. мед. наук. Тарту, 1987. – 342 с.
7. Каменева Е.Н. К вопросу о трудоспособности при шизофрении. *Современные проблемы шизофрении*. – М.-Л., 1933: 111–124.
8. Каплинский М.З. Об одном из механизмов действия активной терапии. *Труды ин-та им. Ганнушкина* 1939; 3: 174–199.
9. Кронфельд А.С., Зелева М.С., Джагаров М.А. и др. Результаты катамнестического изучения 607 шизофреников, леченных активными методами. *Труды 1-й Московской психиатрической б-цы*. – М., 1940: 7–42.
10. Кроу Т. Дж., Джонстоун Е.С. Дофаминергические процессы при шизофрении и механизм антипсихотического действия. *Нейротрансмиссивные системы*. / Под ред. Дж. Легга. – М.: «Медицина», 1982; 202–214.
11. Логвинович Г.В. Факторы социально-трудовой адаптации больных приступообразной шизофренией. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 1990; 90: 110–116.
12. Мясичев В.Н. Психофармакология, психология и физиология. *Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний*. – Л., 1964: 50–52.
13. Минеева М.Ф. Механизм действия нейролептиков. Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов. / Сб. «Итоги науки и техники», 1987; 15: 170–228.
14. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. – Л.: «Медицина», 1981. – 208 с.
15. Нуллер Ю.Л. Клиническая психофармакология: состояние и перспективы. *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*, 1991; 2: 26–32.
16. Полищук Ю.И. Проблема регрессиентности в течении шизофрении. // *Проблемы клиники и патогенеза психических заболеваний*. – М., 1974: 190–197.
17. Свердлов Л.С. Клиничко-психопатологический и клиничко-психологический анализ процесса формирования терапевтической ремиссии при острых шизофренических приступах. Биологическая терапия в системе реабилитации психически больных. – Л., 1980: 48–60.
18. Свердлов Л.С. Лечение шизофрении как управление формированием и последующей динамикой ремиссии. Профилактическая и противоречивая терапия психических заболеваний. – Л., 1986: 17–24.
19. Серейский М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний. *Труды ин-та им. Ганнушкина*, 1939; 4: 9–25.
20. Системный подход и психиатрия. – Минск: «Высшая школа», 1976. – 400 с.
21. Смулевич А.Б., Пантелеева Г.П. Некоторые актуальные проблемы клиничко-психофармакологии. *Журн. неврол. и психиатр. им С.С. Корсакова*, 1983; 83: 1345–1351.

22. Снежневский А.В. О психофармакологии и психиатрии. Вестн. АМН СССР 1961; 10: 82-86.
23. Станкевич Л.А. К клинике периодической формы шизофрении. Шизофрения. Труды IV Всесоюзного съезда невропатол. и психиатр. – М., 1965; 3 (1): 199–204.
24. Фотьянов М.И. Применение эпидемиологического метода для оценки эффектов психофармакотерапии. Вопросы психофармакотерапии. – М., 1984: 15–20.
25. Хвиливицкий Т.Я. К вопросу о структуре некоторых психопатологических синдромов и их «терапевтической чувствительности». Журн. неврол. и психиатр. им С.С. Корсакова 1961; 61: 725–731.
26. Штернберг Э.Я. Некоторые общие вопросы современного медикаментозного лечения психозов (психофармакология). Вопросы психофармакологии. – М., 1962: 25–35.
27. Юровская Е.М. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией и шизотипическим расстройством (клинические, социальные и адаптационные аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 22 с.
28. Agid O., Kapur S., Arenovich T. et al. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. Arch Gen Psychiatry, 2003; 60: 1228–1235.
29. Baeyer von W. Principles of somatic treatment in mental disorders. Nervenarzt, 1959; 30: 1–5.
30. Varahona-Fernandes H.J. Psychopharmacodynamie des neuroleptiques. Effets d'organisation sur les syndromes paranoïdes. Int Pharmacopsychiatry, 1970; 3: 94–118.
31. Broussolle P., Dubor P. Premier bilan des effets cliniques d'un nouveau neuroleptique. 54e Congr. Alien. Neurol. France. Paris, Masson, 1957: 482–490.
32. Bunney B.S., Grace A.A. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. Life Sci, 1978; 23: 1715–1727.
33. Canadian Psychiatric Association: Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry, 1998; 43 (Suppl.2): 25–40.
34. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 1988; 1: 179–186.
35. Colonna L., Petit M. L'effet stimulant des neuroleptiques: Mythe ou realite? Encephale, 1979; 5: 239–242.
36. Glatzel J. Zur Frage der schizophrenen Verlaufe unter der Pharmakotherapie. Arch Psychiatr Nervenkr 1967; 209: 87–100.
37. Gilbert P.L., Harris M.J., McAdams M.A. et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry, 1995; 52: 173–178.
38. Grace A.A. The depolarisation block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. J Neural Transm, 1992; 36 (Suppl.): 91–131.
39. Grace A.A., Bunney B.S. Induction of depolarisation block in midbrain dopamine neurons by repeated administration of haloperidol: analysis using in vivo intracellular recording. J Pharmacol Exp Ther, 1986; 238: 1092–1100.
40. Grace A.A., Bunney B.S., Moore H. et al. Dopamine-cell depolarisation block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. Trends Neurosci, 1997; 20: 31–37.
41. Hegarty D.J., Baldessarini R.J., Tohen M. et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry, 1994; 151: 1409–1416.
42. Kapur S., Mizrahi R., Li M. From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. Schizophr Res, 2005; 79: 59–68.
43. Kapur S., Arenovich T., Agid O. et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. Am J Psychiatry 2005; 162: 939–946.
44. Lehman A.F., Steinwachs D.M. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcome Research Team (PORT) treatment recommendations. Schizophr Bull, 1998; 24: 1–10.
45. Lesse S. Clinical psychopharmacology – some problems in methodologic and experimental design. Am J Psychother, 1982; 36: 199–205.
46. Leucht S., Busch R., Hamann J. et al. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. Biol Psychiatry 2005; 57: 1543–1549.
47. Leucht S., Busch R., Kissling W. et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2007; 68: 352–360.
48. McDermott B., Sautter F.J., Garver D.L. Heterogeneity of schizophrenia: relationship to latency of neuroleptic response. Psychiatry Res, 1991; 37: 97–103.
49. Melis M., Mereu G., Lilliu V. et al. Haloperidol does not produce dopamine cell depolarization-block in paralyzed, unanesthetized rats. Brain Res, 1998; 783: 127–132.
50. Mereu G., Lilliu V., Vargiu P. et al. Failure of chronic haloperidol to induce depolarization inactivation of dopamine neurons in unanesthetized rats. Eur J Pharmacol, 1994; 264: 449–453.
51. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. Pol J Pharmacol 2002; 54: 299–312.
52. Petho B. Von der nosotropen Wirkung der Psychopharmaka. Psychiatr Neurol Med Psychol, 1976; 28: 738–746.
53. Schelkunov E.L. Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics. Nature, 1967; 214: 1210–1212.
54. Stahl S. M. // Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press, 2000; 660 p.
55. Treatment of schizophrenia 1999: the expert consensus guideline series. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl.11): 3–80.

56. Utena H. *On relapse-liability: schizophrenia, amphetamine psychosis and animal model*. In: H. Mitsuda, T. Fukuda (eds.). *Biological mechanisms of schizophrenia and schizophrenia-like psychoses*. Stuttgart – Tokyo: Georg Thieme Verlag – Igaku Shoin, 1975; 285–287.
57. Webster R.A. *Schizophrenia*. In: R.A. Webster (ed.). *Neurotransmitters, drugs and brain functions*. Chichester: John Wiley & Sons, 2001; 351–374.
58. Westerink B.H., Kawahara Y., De Boer P. et al. *Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaine in the prefrontal cortex and striatum*. *Eur J Pharmacol*, 2001; 412: 127–138.

Сведения об авторах

Масловский Сергей Юлианович — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: maslovsky@inbox.ru

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., гл. науч. сотр. отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: kvl1958@mail.ru

