

## Психотропные препараты: психофармакология и психиатрия об адекватности классификационного деления

В.Л. Козловский

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

**Резюме.** Рабочая классификация психотропных средств, принятая в психиатрии принципиально не меняется более 50 лет. С современных позиций она не может удовлетворять ни врачей, ни фармакологов. Развивающиеся в последнее время положения о динамике нейрохимических и нейрофизиологических процессов при психической патологии, также как и пересмотр механизмов фармакодинамического действия препаратов зачастую входят в конфликт по ряду принципиальных моментов. Отдельные классы препаратов пересекаются в показаниях к назначению в связи с расширением научных представлений об их действии. При этом теряется основа стратегии лечения, базирующаяся на понятиях базовой и адьювантной терапии.

**Ключевые слова:** классификация, психотропные препараты, механизм действия, показания к назначению.

### Psychotropic drugs – psychopharmacology and psychiatry on adequacy of classification

V. L. Kozlovskii

Bekhterev psychoneurological research institute

**Summary.** Operational classification of psychotropic drugs adopted in psychiatry has not undergone any fundamental changes for more than 50 years. From the state-of-the-art point of view this classification cannot satisfy neither clinicians nor pharmacologists. Currently developing concepts regarding variation of neurochemical and neurophysiological processes underlying psychiatric disorders as well as revisions of certain mechanisms of drug action often contradict each other. Development of scientific views on the effects of medications leads to the overlap in indications for individual drug classes. It results in blurring of the treatment strategy based on a concept of primary and adjunctive therapy.

**Key words:** classification, psychotropic drugs, mechanism of action, indications.

Известно, что классификация предложенная в середине XX столетия Delay, 1967, (цит по 2) остается практически неизменной до настоящего времени. Несмотря на то, что в целом по основному действию она отражает принадлежность каждого отдельного средства к группе психотропного действия (психолептики, психоаналептики, психодизлептики), но в связи с развитием научных подходов [5] (хотя и базирующихся на открытиях XX века), а не эмпирического знания (как было) данная классификация нуждается в переработке. Последнее обусловлено тем, что, известная гетерогенность нейрохимического действия препаратов, располагающихся не только в рамках одной группы, но даже и в границах одного класса средств может вызывать основной клинический эффект посредством разных механизмов [2, 3]. К тому же, для некоторых классов психотропных препаратов их базовое применение (по основному клиническому действию) и значительно расширилось, переходя с препаратами других групп (например, современные антипсихотики и антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина часто применяются при одних и тех же нозологических формах заболеваний) [17, 18].

В тоже время, фармакодинамические изменения (метаболизм нейрохимических процессов в мозге под действием препаратов), необходимые для достижения основного клинического эффекта, гетерогенны в разных нозологических группах пациентов. Это отражается на времени изменения клинического статуса пациентов с разной нозологией, получающих один и тот же препарат [7]. Известно, что отдельные нюансы психотропного действия выявляются порой еще длительное время и подчас основной эффект может оказаться даже в тени другого, имеющего по началу лишь второстепенное значение. И, наконец, деление препаратов в рамках единой классификации осуществляется по многим признакам: по клиническому эффекту, по механизму действия (влияние на ферменты, связь с рецепторами), по химическому строению. Все сказанное вносит значительную путаницу, как в терминологию, так и классификационное деление препаратов, что, несомненно, негативно отражается на качестве фармакотерапии.

Хорошо известно, что действие основных классов психотропных препаратов – антидепрессантов и антипсихотиков начинается спустя несколько недель после их назначения [15]. Подобный эффект, как известно, присущ так же и ноотропным препаратам и тимостабилизаторам,

в то время, как анксиолитики и снотворные особенно производные бензодиазепинового ряда оказывают эффект практически сразу после приема. Сравнительно «быстрый» специфический эффект вызывают также антипаркинсонические средства и противоэпилептические средства. Любопытно, что эффект «медленных препаратов» со временем имеет особенность роста («эффект разгоняется»), а быстрые в дальнейшем обычно уменьшаются. Аналогичная тенденция присуща и средствам, обладающим быстрым психостимулирующим действием и снотворным препаратам, имеющим непосредственное отношение к потенцированию эффектов ГАМК.

В тоже время, известно и обратное, с увеличением продолжительности лечения психотропными препаратами со временем возможно снижение их эффективности в сравнении с первым откликом на терапию [1, 13]. Это явление наиболее четко проявляется в группе анксиолитиков и психостимуляторов (в данном случае речь может идти о нескольких днях или неделях), но подобное развитие событий обсуждается также для группы антидепрессантов и антипсихотиков (особенно если неспецифические эффекты имеют тот же вектор активности, что и базовая терапия). Развитие и снижение основного психотропного действия для части препаратов обусловлено формированием вторичных изменений в активности нейрохимических систем, включая изменения плотности рецепторов, кинетические характеристики синтеза и высвобождения передатчиков и т.п. Это при том условии, что первично сами нейрохимические системы мишени (рецепторы) непосредственно не затронуты патологическим процессом. Если же они включены в патогенез психического расстройства, то данная тенденция, вероятно, может видоизменяться, с менее предсказуемыми изменениями динамики нейрохимической перестройки и отражаться на выраженности базового эффекта, что наблюдается при терапии эпилепсии барбитуратами и бензодиазепинами – панических расстройств. В последнем случае препараты длительное время применяются в одной и той же дозе без значимого снижения клинического эффекта.

Итак, несмотря на изученные инициальные механизмы действия препаратов, непосредственное изменение нейрохимических реакций связанное с наступлением психотропного действия трансформируется [18]. Трактовка подобных изменений, объясняющая формирование основного эффекта оказывается весьма затруднительной особенно для антипсихотиков и антидепрессантов [8, 9]. Отсроченное наступление терапевтического эффекта и отсутствие прямых корреляций между концентрациями препаратов в плазме крови свидетельствует о том, что в их реализации значенные имеют вторичные перестройки нейрохимических систем, регистрируемые вслед за первичным действием, для антипсихотиков – после блокады дофаминовых и серотониновых рецепторов; для антидепрессантов — значение имеет результат активации моноаминергической передачи. По

всей видимости, известная вариативность в периоде наступления эффекта может определяться и индивидуальной чувствительностью пациента, которая связана с длительностью патологии и фазой заболевания, при которой была начата терапия. Меньшее значение может принадлежать другим факторам.

Принятая врачами в середине XX века классификация, как известно, делит психотропные средства в соответствии с их глобальным лептическим эффектом (leptis – схватываю, сковываю): психолептики и (психоаналептики), если первые сковывают, то вторые напротив, активируют или растормаживают психическую деятельность, также выделяют дезинтегрирующие средства (психодизлептики). Однако, в соответствии с подобным принципом глобального деления, оказывается, весьма трудно вписать в действующую классификацию психоаналептиков, например, амитриптилин, trazodon, миансерин, мirtазапин, которые обладают по отношению к основному антидепрессивному действию весьма выраженным неспецифическим гипноседативным эффектом. В том же понимании, арипипразол и дибензамиды (сульпирид, тиаприд, амисульприд и тиоксантенны в малых дозах), столь же «плохо» вписывается в группу психолептиков, поскольку обладают неспецифическим, зависимым от определенного диапазона дозы активирующим эффектом [4, 10]. В таких неоднородных группах как анксиолитики и ноотропы, также присутствуют препараты и с активирующим, и с тормозящим эффектом.

Рассматривая развитие психотропных эффектов, с позиций фармакологии, трудно не обратить внимание на то, что в соответствии с известной нейрохимической парадигмой, препараты условно могут быть поделены на агонисты и антагонисты по отношению к действию на нейрохимические системы (преимущественно моноаминов) [16]: антипсихотики – антагонисты ДА-передачи; антидепрессанты – агонисты моноаминергических систем, также как и психостимуляторы, анксиолитики (производные бензодиазепина), противосудорожные и снотворные – агонисты ГАМК-ергической передачи и т.д.. Фактически следует отметить, что антагонистами рецепторов (в соответствии с развитием основного эффекта) являются только антипсихотические средства и небольшая часть отдельных антидепрессантов. Все остальные препараты это агонисты медиаторных систем. Подавляющее большинство средств, обладающих наркоманическим потенциалом (стимулянты, опиоиды, каннабиноиды), также являются агонистами соответствующих медиаторных систем, задействованных в реализации специфического психотропного эффекта, тогда как галлюциногены оказывают преимущественно диссоциативное действие на разную нейрохимию мозга.

Оставляя последние в стороне, как не имеющие отношения к лекарственной терапии, принятая клиническая классификация психотропных препаратов вступает в явное противоречие с представленным делением средств, основан-

ным на нейрохимических механизмах. Группа психолептиков куда относятся антипсихотики, анксиолитики, противосудорожные/противоэпилептические средства оказывается неоднородна в соответствии с фармакологическим делением. Антипсихотики – антагонисты, анксиолитики и противоэпилептические препараты – агонисты синаптической передачи.

Группа психоаналептических средств, хотя и более однородна, большинство антидепрессантов являются агонистами специфической синаптической активности, но и в их ряду встречаются антагонисты рецепторного типа действия (миансерин, тразодон, милнаципран), а все психостимуляторы агонисты синаптической передачи.

Итак, если препараты являются агонистами синаптической передачи, то их действие должно проявляться лишь тогда, когда существует возможность стимуляции нейрохимической системы, а это может быть далеко не всегда. Если процессы возбуждения в мозге превалируют над вторичными процессами торможения, а последние, находясь в тоническом состоянии, стимулируют различные тормозные реакции, то возможность дополнительной стимуляции экзогенными агонистами (препаратами) может и не оказать соответствующего активирующего действия на медиаторные системы. Можно допустить, что в условиях патологии тормозные механизмы и без того могут функционировать на пределе генетически отведенных возможностей. То есть, возможна ситуация когда применение агонистов не способно стимулировать систему, истощенную эндогенной патологической активацией, а следовательно, препараты не могут оказать и терапевтического действия [6].

С таких позиций, применение антагонистов в большей мере способно вызвать стабильный эффект поскольку сам факт «сохранности» соответствующей рецепторной системы гарантирует потенциальную возможность понижения её активности. Однако при этом ведущая патогенетическая роль может принадлежать медиаторным системам, вовлекаемым в патологический процесс вторично. Все вышесказанное имеет отношение и к различным видам формирования терапевтической резистентности, которая часто встречается при лечении больных с психическими расстройствами.

Каково может быть значение подобного фармакологического деления на агонисты/антагонисты для реализации клинических психотропных эффектов? Естественно, что все средства назначаются в соответствии с их способностью корректировать нарушения соответствующей медиаторной системы, принимающей участие в патогенезе психических нарушений, но для агонистов в известной мере будут характерны и побочные эффекты, формирующиеся при длительном назначении, а при обрыве терапии симптомы абстиненции.

С другой стороны, появление препаратов смешанного действия — синергоантагонистов может оказаться в известной мере «вещью в себе» поскольку эти средства оказывают своего рода дис-

социативное действие, одновременно стимулируя и в тоже время, ослабляя активность соответствующей эндогенной медиаторной передачи. При этом нельзя исключать, что в разных регионах мозга потенциальность этих процессов будет различной, а интегративный эффект труднопредсказуем.

В соответствии с клинической классификацией определяющей место препаратов в ряду выраженности неспецифической активности — стимулирующей/тормозящей (См. выше). Возникает еще большая путаница, которая делит препараты разных классов на «седатики» и «активаторы», что отражается, например, на их применении в качестве «снотворных», а при этом формирующийся ими лекарственный метаболизм может отличаться от того, который необходим для достижения базового специфического эффекта. При этом очевидно, что в группе психоаналептиков не должны присутствовать препараты, обладающие гипнодативным действием, а среди психолептиков средства со стимулирующей активностью.

Таким образом, следует заметить, что принятая в середине прошлого века классификация психотропных средств, не является адекватной настоящему положению дел в психиатрии и психофармакологии. С практических позиций она не учитывает потенциальную клиническую активность психотропных средств в отношении разделения препаратов по «специфическому/неспецифическому» действию, что может отражаться негативно на формировании терапевтического эффекта особенно в случае проведения комбинированной терапии и смене препаратов.

С теоретических позиций принятая классификация, основанная на «базовом» эффекте отдельной взятого класса (антипсихотики, антидепрессанты) не способна отразить гетерогенность/особенности действия представителей, выпадающих из «общего правила» (которых с каждым годом их становится все больше). Подобная гетерогенность эффектов препаратов отражается на показаниях к клиническому использованию, например, группа антипсихотиков, спектр показаний для которой неуклонно растет от шизофрении до депрессии и биполярного расстройства, а также для антидепрессантов, имеющих подобные тенденции к расширению показаний на тревожные расстройства [17, 18].

Именно психотропные средства «последнего поколения», в большинстве своем не подпадают под принятое классификационное деление в соответствии с принципом «психолептик/психоаналептик». Ситуация усугубляется еще и тем, что «неспецифические» и «специфический» эффекты оказываются различным в зависимости от дозы, продолжительности назначения и нозологической принадлежности пациента, которому он назначен.

К сожалению, освещение доклинических эффектов «новых» препаратов в моделях заболеваний на животных и других методах доклинического исследования представлены лишь отдельными сообщениями и, потому зачастую не позволяет сформировать целостного представления о дей-

ствии «нового» препарата на нейрохимические системы, как и «предположить» его потенциальную клиническую активность.

В заключение следует заметить, что определенный шаг преодоления кризисной ситуации в рамках известной моноаминовой парадигмы наметился при выделении препаратов «типичного» (первого поколения) и «атипичного» ряда (препаратов следующих поколений). Подобное деление вполне допустимо как для антипсихотиков, так и для антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропных средств с выделением групп «типичного действия» (подразумевая под этим основные нейрохимические сдвиги в рамках известной парадигмы) и препаратов «атипичного» действия еще не классифицированных в соответствие с новыми нейрохимическими и патофизиологическими данными (период накопления фактического материала продолжается).

Судя по всему кризис «моноаминовой парадигмы» состоялся, однако альтернативной замены ей пока не нашлось. На этом, основании можно говорить, о повторении эмпирического подхода в истории накопления фактов и проведении исследований уже в отношении новейших психотропных средств, когда отсутствует объединяющая фармакодинамику нейрохимическая концепция. Учитывая, что число таких препаратов, обладаю-

щих «оригинальным психотропным действием», будет увеличиваться, то на «переходный/кризисный период», в качестве основы приемлема классификация принципиально не отличающаяся от представленных в основных руководствах и учебниках, которую следует рассматривать в качестве временной [12, 14, 16].

Сокращенный вариант классификации, предполагающий дальнейшее развитие:

#### **I. Препараты, применяемые для лечения больных с психическими расстройствами:**

1. Антипсихотики;
2. Антидепрессанты;
3. Тимостабилизаторы и противоэпилептические препараты;
4. Анксиолитики;
5. Снотворные и противосудорожные;
6. Улучшающие когнитивные функции;

#### **II. Адьвантные препараты, обладающие психотропной активностью:**

1. Антигипертензивные;
2. Антиаритмические;
3. Противомикробные и др.

#### **III. Не применяемые в медицинской практике:**

1. Галлюциногенные и психоделические средства;
2. Средства, обладающие аддиктивным потенциалом.

### Литература

1. Аведисова А.С. Общие закономерности и индивидуальные различия в действии психотропных препаратов // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2004. — Том 1. — С. 24-26.
2. Дробижев М. Ю. Зачем нужна современная классификация антипсихотиков? // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 20 № 29. — С. 1449-1457.
3. Дробижев М. Ю., Овчинников А.А. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2010. — Т. 18, № 2. — С. 80-85.
4. Козловский В.Л., О рациональной фармакотерапии в психиатрии // *Врач*. — 2012. — №12. — С. 21-25.
5. Козловский В.Л. Кризис психофармакологии или куда ведет нейрохимическая парадигма XX столетия? // *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. — 2011. — № 3. — С. 4-7.
6. Козловский В.Л., О психофармакологии противосудорожных средств и перспективах дальнейшего развития // *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2011. — т.111. — С. 101-105.
7. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? // *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2009. — 1. — С. 86-90.
8. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика) часть 1 // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2008. — № 3. — С. 4-8.
9. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика) часть 2 // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2008. — №4. — С. 4-7.
10. Масловский С.Ю., Козловский В.Л., Клинико-фармакологические аспекты развития эффектов при антипсихотической терапии // *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. — 2012. — № 2. — С. 3-11.
11. Райский В.А., Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина. — 1982. — 192 с.
12. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (формуляр) / Гл. ред. А.Г.Чучалин, Ю.Б.Белоусов, Р.У.Хабриев, Л.Е.Зиганшина. — М: ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — 729 с.
13. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных, Fava 2003, под ред. В.Н.Краснова. — Москва. — 2008. — С. 216.
14. Фармакология, Под ред. Проф.Аляутдина — 2 изд, испр — М: ГЭОТАР-Мед. — 2004. — 592 с.

15. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии, Пер с англ. Под ред С.Д.Энна и Дж.Т.Койла. – М: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2007. — 800с.
16. Фармакология: учебник. Харкевич Д.А. 11-е изд., испр. и доп. — 2013. — 760 с.
17. Dean C.E. Psychopharmacology: A house divided // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2011. – V. 35. — P.1-10.
18. Stahl, S. M. Essential psychopharmacology : neuro-scientific basis and practical application / Stephen M. Stahl ; with illustrations by Nancy Muntner.—2nd ed. // Cambridge Univ. Press/ — 2000. — P.601.

**Сведения об авторе**

**Козловский Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева.

E-mail: [kv11958@mail.ru](mailto:kv11958@mail.ru)