

ностью. Журн неврол и психиатр 2012;112(9):26–31.

8. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002;310 с.

9. Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелёв И.Ю. и др. Расстройства дыхания во сне при мозговом инсульте. Инсульт 2002;5:22–6.

10. Strobel R.J., Rosen R.C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. Sleep 1996;19(2):104–15.

11. Parra O., Arboix A., Bechich S. et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Crit Care Med 2000;161:375–80.

12. Cohn M.A. Surgical treatment in sleep apnea syndrome. In: Abnormalities of Respiration During Sleep. E.C. Fletcher (ed.). Orlando: Grune and Stratton, 1986;117–40.

13. Montplaisir J., Allen R.P., Walters A. et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds). 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.

14. Mignot E. Narcolepsy: Pathophysiology and genetic predisposition In: Principles and practice of sleep medicine. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds). 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.

Д.С. Данилов

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва

60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации)

Описаны наиболее важные периоды истории создания антипсихотических средств. Проанализирована правомерность современных принципов классификации нейролептиков. Обосновано значение различных классификаций для индивидуального выбора терапии психических расстройств.

Ключевые слова: антипсихотические средства, история создания, классификация, психические расстройства, шизофрения.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов clinica2001@inbox.ru

60th anniversary of the design of antipsychotics (on their classification)

D.S. Danilov

S.S. Korsakov Psychiatry Clinic, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper describes the most important periods in the history of the design of antipsychotics. It analyses whether the current principles in the classification of neuroleptics are appropriate. There is evidence that different classifications are of importance for the individual choice of a therapy option for mental disorders.

Key words: antipsychotics; history of design, classification, mental disorders, schizophrenia.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov clinica2001@inbox.ru

Среди значимых для психиатрии XX в. событий революционным стало активное развитие психофармакотерапии. Последовательное введение в практику с конца 40 – 50-х гг. различных классов психотропных средств кардинально изменило судьбу большинства больных и их семей. Если не принимать во внимание появление в 1903 г. барбитуратов, применение которых теперь носит лишь симптоматический характер, и в 1949 г. солей лития, использующихся у ограниченного числа пациентов, первенство психофармакологического подхода принадлежит антипсихотическим средствам¹. Синтез хлорпромазина и первые описания его терапевтических эффектов в 1950–1952 гг. положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение кото-

рых трудно переоценить (табл. 1). Психиатры получили возможность эффективного патогенетического (особенно при шизофрении) и симптоматического (при органических психозах, психопатиях, болезнях зависимости, неврозах и др.) воздействия на проявления психических расстройств. Это привело к резкому сокращению объема стационарной и расширению возможности оказания амбулаторной помощи. Создание нейролептиков способствовало появлению других классов психотропных средств (трициклические антидепрессанты²) и прогрессу в области изучения этиологии и патогенеза психических заболеваний (открытие нейромедиаторов, создание нейротрансмиттерных гипотез патогенеза шизофрении, изучение генов, ответственных за функциони-

¹Другие классы психотропных средств (антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропы и т.д.) были введены в клиническую практику позже.

²Выявление у хлорпромазина антипсихотического эффекта привело к активному изучению в середине XX в. психофармакологических свойств соединений, структурно сходных с фенотиазинами. Одним из них был имипрамин. Однако клинические испытания показали, что он обладает не антипсихотической, а антидепрессивной активностью. Позже подобный путь прошел нейролептик клозапин. Первоначально предполагалось, что он будет обладать антидепрессивной активностью из-за схожести его строения с трициклическими антидепрессантами. Однако исследования показали наличие у него не антидепрессивного, а антипсихотического эффекта.

Таблица 1. Наиболее значимые периоды истории антипсихотических средств

Дата	Событие
700 г. до н.э. — начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной (<i>Rauwolfia Serpentina</i>) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения индийских психиатров G. Sen и К.С. Bose (1931 г.) об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра А. Bernthsen в Европе
1930–1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диэтазин) средств
1940–1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки Р. Guiraud, G. Daumezon и L. Cassan использовать прометазин для ослабления возбуждения при психических расстройствах во Франции
1950–1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции Р. Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах во Франции (J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl), Канаде (Н.Е. Lehman, G. Hanrahan), США (N.W. Winkelman) и СССР*
1955 г.	Использование J. Delay и Р. Deniker термина « нейролептик » применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США получил распространение термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства»
1958–1960 гг.	Создание галоперидола Р. Janssen (Бельгия, лаборатория компании Janssen Pharmaceutica) и введение в практику бутирофенонов — нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность при выраженных острых неврологических расстройствах) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновыми шоками» и «электрошоковой терапией»)
1960 г.	Первое двойное слепое сравнительное исследование , проведенное J.F. Casey, I.F. Bennett, C.J. Lindley и соавт. (США), доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазин, фенобарбиталом и плацебо)
1962–1963 гг.	Установление А. Carlsson и М. Lindqvist (Швеция) влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина и зарождение дофаминергической теории шизофрении. В 2000 г. А. Carlsson совместно с Р. Greengard и Е.Р. Kandel удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «За открытие механизма действия дофамина и других нейромедиаторов»
Начало 60-х гг. XX в.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные — антигаллюцинаторные — дезингибирующие; седативные — инцизивные)
Вторая половина 60-х гг. XX в.	Разработка и введение в практику первых парентеральных продолжительных форм нейролептиков для оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканат, флуфеназин-энантат, перфеназин-энантат, флупентиксол-деканат, флуспирилен)
1966–1970 гг.	Первые описания Н. Gross и Е. Langner (Австрия) и D. Bente и соавт. (Германия) использования клозапина для лечения психических заболеваний. Появление данных об отсутствии в у клозапина влияния на неврологическую сферу. Разрушение представления об обязательном наличии у нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых из них. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином)
1967–1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введения в практику сульпирида во Франции (лаборатория Delagrang). Первые описания L. Justin-Besancon, Р. Borenstein, А. Cornet его психотропной и соматотропной активности. Формирование представления о двухфазном действии сульпирида и некоторых других нейролептиков (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких)
1971–1975 гг.	Использование J. Angst и А. Niprius термина « атипичный нейролептик » применительно к клозапину и последующее объединение В. Costall и другими авторами клозапина и сульпирида в группу атипичных нейролептиков**
1975 г.	Ограничение широкого применения клозапина из-за описания J. Idanraap-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии)

Продолжение табл. 1 на с. 26

рование нейромедиаторных систем, и др.). Наряду с этими важными достижениями «нейролептическая эпоха» отмечена рядом драматических событий. Стремление к быстрому созданию новых антипсихотических средств приводило к появлению большого числа препаратов с идентичным профилем терапевтической активности. Например, в 50–60-е гг.

XX в. было известно около 75 производных фенотиазина [1] — количество, явно избыточное для клинической практики. По этой же причине происходила переоценка эффективности некоторых нейролептиков, которая при последующих наблюдениях оказалась ничтожной³. Быстрое введение в практику новых антипсихотических средств (особенно ати-

³ В связи с этим из употребления вышли многие фенотиазины (ацепромазин, метопромазин, трифлупромазин, перазин, тиопропазат, пеказин и др.), которые широко использовались для лечения психических расстройств в середине XX в.

Дата	Событие
1988 г.	Публикация J. Kane (США) данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 90-х гг.
Конец 80-х гг. XX в. – настоящее время	Поиск « клозапиноподобных » атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона (1988–1993 гг.), оланзапина (1992–1996 гг.), кветиапина (1992–1997 гг.), сертиндола (1990–1997 гг.), zipрасидона (1993–2000 гг.), азенапина (2006–2009 гг.) и других атипичных нейролептиков***. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более осторожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости)
2002 г.	Введение в практику арипипразола – представителя новой группы нейролептиков, частичных агонистов дофаминовых рецепторов

Примечание. * – в СССР хлорпромазин впервые был применен в психиатрической клинике ЦИУ в 1954 г. Первые описания опыта его использования принадлежат А.С. Тиганову, М.Я. Серейскому и соавт., Е.А. Попову и Т.А. Невзоровой и др.

** – в этот период к атипичным нейролептикам также причисляли тиоридазин.

*** – создание группы атипичных нейролептиков сопровождалось поиском не только «клозапиноподобных» средств. В 80–90-е гг. XX в. в клиническую практику был введен целый ряд «сульпиридоподобных» атипичных нейролептиков, избирательно блокирующих дофаминовые рецепторы (группа бензамидов): амисульприд (1984–1987 гг.), левосульприд, вералиприд, ремоксиприд.

Таблица 2. Основные химические классы нейролептиков* ([3], с изменениями автора)

Производные фенотиазина	
Алифатические:	хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), промазин (пропазин), алимемазин (тералиджен), ацепромазин (плежицил)**, метопромазин (мопазин), трифлупромазин (весприн)
Пиперазиновые:	трифлуоперазин (трифтазин), перфеназин (этаперазин), тиопроперазин (мажептил), флуфеназин (модитен), метофеназин (френолон), прохлорперазин (метеразин), перазин (таксилан), тиопропазат (дартал), ацетофеназин (тиндал), диксипразин (эсукос), бутаперазин (репоиз)
Пиперидиновые:	тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил), пипотиазин (пипортитл), мепазин (лакумин)
Ди- и моноциклические производные пиперидина и пиперазина	
Бутирофенон-пиперидины (бутирофеноны):	галоперидол, дроперидол, бенперидол (френактил), трифлуперидол (триседил), бромперидол (бромидол), мельперон (эунерпан), пипамперон (дипиперон), галоанизон (меторин)
Дифенилбутил-пиперидины:	пимозид (орап), пенфлюридол (семап), флушпирилен (имап)
Другие пиперидиновые:	рисперидон (рисполепт), палиперидон (инвега), илоперидон (фанапта)
Пиперазиновые:	арипипразол (абилифай)
Производные тioxсантена	
Алифатические:	хлорпротиксен
Пиперазиновые:	флупентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол), тиотиксен (наван), клопентиксол (сординол)
Производные бензамида	
Сульпирид, амисульприд (солиан), левосульприд (левогастрол), тиоприд, сультоприд (топрал), вералиприд (агреал), ремоксиприд (роксим)	
Дибензазепины (диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины)	
Клозапин (азалептин), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), клотиапин (энтумин), локсапин (локситан), зотепин (ниполепт), азенапин (сафрис)	
Производные индола	
Зипрасидон (зелдокс), сертиндол (сердолект), дикарбин (карбидин)***, молиндон (мобан)	

Примечание. * – в таблицу не включены алкалоиды раувольфии: резерпин (серпазил), дезерпидин (гармонил), ресцинамин (модерил) и раудиксин, применявшиеся для лечения психозов в 50-е гг. XX в.

** – курсив: международные и торговые названия нейролептиков, вышедших из употребления.

*** – единственный оригинальный отечественный нейролептик, разработанный в Институте фармакологии АМН СССР Н.К. Барковым в конце 60-х гг. XX в.

пичных нейролептиков) без детального изучения профиля терапевтической активности привело к чрезмерной схематизации показаний к их применению: «острые и хронические психозы», «острая и хроническая шизофрения с продуктивными и негативными расстройствами», «шизофрения, в том числе в фазе обострения, и профилактика обострений» [2]. Недооценка высокой эффективности наряду с преувеличением плохой переносимости некоторых нейролептиков (клозапин) в течение многих лет неоправданно ограничива-

ла возможность их широкого использования для лечения психических расстройств.

За 60 лет, прошедших с момента первых описаний клинических эффектов хлорпромазина, арсенал антипсихотических средств продолжал пополняться эффективными препаратами, и сегодня их уже более 50 (табл. 2). Это число еще более значительно, если учитывать нейролептики, вышедшие из употребления или применяющиеся локально в отдельных странах. Такое многообразие имеет большое пра-

ктическое значение. Хотя все нейролептики обладают схожими нейрхимическими и клиническими свойствами (блокада рецепторов нейромедиаторов головного мозга, ослабление психотической симптоматики, развитие эмоциональной заторможенности, появление неврологических и вегетативных нарушений), разные антипсихотические средства имеют особенности (а порой и резкие различия) нейрхимического и клинического действия. Эти различия стали основой для создания ряда классификаций, которые позволяют легче ориентироваться в многообразии нейролептиков и проводить дифференцированную терапию⁴.

Одна из первых классификаций нейролептиков была основана на различии их химического строения. Уже в начале 60-х гг. XX в. антипсихотические средства были подразделены на фенотиазины, бутирофеноны и тиоксантены. В дальнейшем были синтезированы бензамиды, дибензазепины, производные индола и нейролептики других химических классов (см. табл. 2). Химическая классификация не утратила актуальности до сих пор. Психофармакологические свойства схожи у представителей одной группы нейролептиков и различаются между группами. Например, алифатические фенотиазины (хлорпромазин, левомепромазин, промазин) обладают слабой антипсихотической активностью⁵, выраженным седативным эффектом и редко приводят к развитию неврологических расстройств. Бутирофеноны (галоперидол, трифлуперидол) относятся к мощным (инцизивным) нейролептикам с выраженным экстрапирамидным и слабым седативным действием. Дибензазепины (клозапин, кветиапин, клотиапин) редко вызывают неврологические расстройства, слабо влияют на секрецию пролактина и обладают заметным седативным эффектом.

Несмотря на важность химической классификации, необходимо признать ограниченность ее практического применения. В некоторых случаях клинические эффекты антипсихотических средств одной или близких групп значительно различаются. Например, производные бензамиды включают нейролептики с антипсихотическим эффектом (сульпирид, амисульприд) и средства, практически лишенные его (метоклопрамид⁶), препараты активизирующего (сульпирид, амисульприд) и седативного действия (сультоприд). К пиперидиновым производным фенотиазина относятся нейролептики с выраженным влиянием на двигательные функции (пипотиазин) и очень слабым экстрапирамидным эффектом (тиоридазин⁷). Группа дибензазепинов представлена мощнейшим нейролептиком клозапином и средством умеренного антипсихотического действия кветиапином. Часто препараты, не имеющие сходства в химическом строении, обладают похожим спектром эффектов. Производным бутирофенона (галоперидол), пиперазиновым производным

фенотиазина (флуфеназин) и дифенилбутилпиперидинам (пимозид) свойственно выраженное антипсихотическое и экстрапирамидное действие. На практике они взаимозаменяемы. Применение алифатических фенотиазинов (хлорпромазин), дибензодиазепинов (клозапин) и тиоксантенов (зуклопентиксол) часто сопровождается выраженным седативным эффектом и снижением артериального давления.

Еще одним недостатком химической классификации, затрудняющим ориентирование в ней, является отсутствие общепринятых обозначений некоторых групп антипсихотических средств. Если названия отдельных классов традиционных нейролептиков устоялись (подгруппы фенотиазинов и тиоксантенов, бутирофеноны и близкие к ним дифенилбутилпиперидины), то понимание принадлежности к той или иной химической группе атипичных нейролептиков, особенно введенных в практику в последние десятилетия, фактически отсутствует. Часто их химическая классификация настолько детализируется (при родстве химического строения и схожести клинических эффектов), что в каждую группу входит лишь одно антипсихотическое средство. Например, тиенобензодиазепины представлены только оланзапином, дибензотиазепины — кветиапином, дибензоксазепины — локсапином. Сходные по строению зипрасидон и сертиндол иногда разделяют на отдельные группы — производные дигидроиндолона и фенилindoла. Подобная детализация приводит к отсутствию понимания сходства или различия клинических эффектов атипичных нейролептиков. Если бутирофеноны воспринимаются как средства с выраженным антипсихотическим и экстрапирамидным действием, то термины «тиенобензодиазепины» или «дигидрохинолиноны» обозначают лишь сложное химическое строение, не раскрывающее особенностей их активности. В других случаях химическая классификация нейролептиков чрезмерно упрощается. Например, выделяются классы: фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены и «прочие нейролептики» или «нейролептики различной структуры». В последнюю группу попадают некоторые типичные (за исключением фенотиазинов, бутирофенонов и тиоксантенов) и все атипичные антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, кветиапин, сертиндол, зипрасидон, клозапин и др.). Для обозначения одного и того же класса атипичных нейролептиков используются различные названия (хотя и аналогичные по смыслу). Например, рисперидон, обозначается как «бензисоксазолы» или «бициклические производные», сертиндол — как «индолы» или «пиперазины». Можно лишь надеяться, что описанные разногласия будут разрешены в будущем после окончательного определения положения атипичных нейролептиков среди других антипсихотических средств. Для преодоления этой проблемы

⁴В англо-американской литературе широко распространено мнение о взаимозаменяемости всех нейролептиков. Указывается, что при выборе нейролептика не следует ориентироваться на клинические особенности болезни. При назначении лечения может быть выбран любой нейролептик, а определить его индивидуальную эффективность можно лишь «методом проб и ошибок» [4, 5]. Это мнение, основанное на концепции хлорпромазиновых эквивалентов (равная эффективность всех нейролептиков в эквивалентных дозах), часто не подтверждается на практике и неоднократно подвергалось критике отечественными специалистами [3, 6].

⁵Правильнее говорить об относительной (!) слабости антипсихотического эффекта алифатических фенотиазинов, поскольку он оценивается «по отношению» к другим группам нейролептиков. В 50-е гг. XX в. алифатические фенотиазины были наиболее мощными средствами, превосходящими по эффективности алкалоиды раувольфии, а их использование значительно улучшило состояние многих больных.

⁶Метоклопрамид используется в гастроэнтерологии благодаря способности координировать моторику желудочно-кишечного тракта (прокинети-ческое действие), подавлять тошноту и рвоту. Прокинети-ческое действие также характерно для других бензамидов (сульпирид, левосульпирид).

⁷В 60–70-е гг. XX в. некоторые исследователи относили тиоридазин к атипичным нейролептикам (наряду с клозапином и сульпиридом) в связи с отсутствием у него выраженного влияния на неврологическую сферу [7].

уже сейчас предпринимаются попытки группировки атипичных нейролептиков со схожей химической структурой и спектром клинических эффектов (см. табл. 2) [3].

Другой принцип классификации нейролептиков основан на особенностях их нейрохимической активности, обуславливающей развитие антипсихотического эффекта. Традиционно антипсихотический эффект связывают с влиянием на дофаминергическую систему (блокада дофаминовых, особенно D₂, рецепторов в коре и лимбической системе). Обычно степень связывания нейролептиков с дофаминовыми рецепторами коррелирует с выраженностью их антипсихотического эффекта. Однако это правило нельзя считать абсолютным. Например, клозапин (наиболее мощный нейролептик) является слабым антагонистом D₂-рецепторов, а некоторые их мощные антагонисты (амисульприд, хлорпромазин) обладают умеренной или слабой антипсихотической активностью. Эти наблюдения наряду с установлением влияния нейролептиков (особенно атипичных) одновременно на несколько нейромедиаторных систем стали основой представления о сложном механизме развития антипсихотического эффекта. Предполагается, что он связан со способностью нейролептиков блокировать рецепторы не только дофаминовой, но и других нейромедиаторных систем, прежде всего серотониновой (5HT₂-рецепторы)⁸. На этом основании появилось представление о так называемых дофамин-серотониновых антагонистах. Смешанная дофамин-серотониновая активность отождествляется с механизмом действия атипичных нейролептиков, а понятия «дофамин-серотониновые антагонисты» и «атипичные нейролептики» часто используются в качестве синонимов. Однако эта зависимость не абсолютна. Многие традиционные нейролептики (хлорпромазин, пипамперон) обладают дофамин-серотониновой активностью. Некоторые атипичные антипсихотические средства (сульпирид, амисульприд) избирательно блокируют только дофаминовые рецепторы, а причина их «атипичности» (низкий риск неврологических нарушений) до сих пор является предметом дискуссии. Например, низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на определенные структуры мозга (незначительное воздействие на дофаминовые рецепторы нигростриального тракта), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов, и плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер. Большой интерес вызывает спектр нейрохимической активности клозапина, поскольку из всех известных нейролептиков он обладает максимальным антипсихотическим эффектом. Это свойство клозапина объясняют не только определенным соотношением

его аффинитета к D₂- и 5HT₂-рецепторам, но и антагонизмом к другим подтипам дофаминовых (D₁ и D₄) и серотониновых (5HT₁ и 5HT₃) рецепторов. На этом основании высказано предположение о возможности создания нейролептиков – селективных ингибиторов D₁-, D₄-, 5HT₁- и 5HT₃-рецепторов [8]. Однако такое разделение пока имеет только научное, а не практическое значение. Оказалось, что экспериментальные средства, избирательно блокирующие отдельные подтипы D-рецепторов (за исключением D₂) и 5HT-рецепторы, не обладают антипсихотической активностью. Недавно в практику была введена новая группа антипсихотических средств – частичные агонисты дофаминовых рецепторов. Пока в нее входит только один нейролептик – арипипразол⁹, хотя не исключена возможность ее расширения по мере синтеза новых средств. Отличие частичных агонистов дофаминовых рецепторов от других нейролептиков заключается в том, что при избытке дофамина они блокируют дофаминовые рецепторы (ослабляя проявления психоза), а при его дефиците стимулируют их (ослабляя негативную симптоматику). Фактически арипипразол одновременно сочетает свойства низких и высоких доз дезингибирующих нейролептиков (сульпирид, пимозид и др.), которые в низких дозах оказывают активизирующее, а в высоких – антипсихотическое действие. При неизменном уровне дофамина (в нигростриальной системе и гипофизе) частичные агонисты дофаминовых рецепторов не проявляют активности, поэтому в отличие от других нейролептиков риск неврологических и эндокринных расстройств при их приеме не высок. Способность частичных агонистов дофаминовых рецепторов ослаблять проявления негативной симптоматики и редкость возникновения при их использовании экстрапирамидных расстройств позволяют рассматривать арипипразол в группе атипичных антипсихотических средств. Уникальный механизм действия арипипразола дает основание отнести его к «нейролептикам 3-го поколения» в противовес типичным (FGAs – 1-е поколение) и атипичным (SGAs¹⁰ – 2-е поколение) антипсихотическим средствам¹¹ [9].

Кроме влияния на дофаминовые и серотониновые рецепторы, многие нейролептики блокируют рецепторы других медиаторных систем головного мозга и вегетативной нервной системы. Например, блокада M-холинорецепторов (холинолитическое действие), α₁-адренорецепторов (адренолитическое действие) и H₁-гистаминовых рецепторов (антигистаминное действие) приводит к развитию первичного седативного эффекта и гипотензии. На этом основании выделяют нейролептики с M-холинолитической, α-адренолитической и другими видами активности. Однако такая их классификация не может рассматриваться в качестве основной.

⁸Некоторые нейролептики стимулируют серотониновые 5HT_{1A}-рецепторы. Этот эффект, как и блокада 5HT₂-рецепторов, приводит к угнетению активности серотонинергической системы.

⁹Термин «частичные агонисты дофаминовых рецепторов» условен. Арипипразол одновременно с влиянием на дофаминергическую систему является сильным антагонистом 5HT_{2A}- и агонистом 5HT_{1A}- серотониновых рецепторов.

¹⁰FGAs (first-generation antipsychotics) и SGAs (second-generation antipsychotics) – сокращения, традиционно используемые в англо-американской литературе.

¹¹Некоторые авторы предлагают иной принцип разделения нейролептиков на три поколения. К 1-му поколению они относят нейролептики, эффективные только в отношении продуктивной симптоматики, часто вызывающие экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия (типичные нейролептики), ко 2-му поколению – нейролептики, эффективные в отношении продуктивных и негативных расстройств, с низким риском развития неврологических нарушений, часто вызывающие гиперпролактинемия (рисперидон), ко 3-му поколению – нейролептики, эффективные в отношении продуктивной и негативной симптоматики с низким риском развития экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии (клозапин, кветиапин) [10].

Таблица 3. Клинико-нейрохимическая классификация нейролептиков, основанная на различии соотношения их аффинитета к основным рецепторам нервной системы

Группы и особенности нейрохимического действия	Представители	Клинический эффект
1. Избирательные блокаторы дофаминовых рецепторов	Галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд	Выраженное антипсихотическое действие. Ослабление эмоционально-волевых нарушений в структуре дефекта (в невысоких дозах). Высокий риск экстрапирамидных и эндокринных расстройств
2. Активные блокаторы дофаминовых рецепторов и одновременно слабые или умеренные блокаторы серотониновых и α_1 -норадреналиновых рецепторов	Перфеназин, флуфеназин, трифлуоперазин, зуклопентиксол, флупентиксол	Спектр эффектов схож с таковым препаратов 1-й группы. Умеренный риск гипотензии
3. Неизбирательные блокаторы основных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы	Хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, хлорпротиксен	Выраженное седативное действие при относительной слабости антипсихотического эффекта. Низкий риск неврологических расстройств. Высокий риск вегетативных побочных эффектов (гипотензия, запор, сухость во рту и др.)
4. Сбалансированные блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов с умеренным влиянием на α_1 -норадреналиновые рецепторы	Рisperидон, палиперидон, илоперидон, zipрасидон, сертиндол	Отчетливое антипсихотическое и антинегативное действие. Умеренный риск сердечно-сосудистых нарушений. Низкий риск неврологических и эндокринных нарушений
5. Блокаторы преимущественно серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем	Клозапин, оланзапин, кветиапин	Выраженное или умеренное антипсихотическое действие. Высокий риск гипотензии и седативного эффекта. Низкий риск неврологических и эндокринных расстройств

Отдельного внимания заслуживают нейрохимические классификации, в которых нейролептики разделяются на группы на основании соотношения их аффинитета к различным типам рецепторов (табл. 3) [9]. Они имеют большое значение для практики, поскольку позволяют прогнозировать эффективность и переносимость той или иной группы антипсихотических средств и на этом основании проводить дифференцированный выбор терапии. Однако эти классификации также не лишены недостатков. При схожести профилей биохимической активности с клинических позиций вряд ли правомерно отнесение к одной группе сульпирида и галоперидола (различие силы антипсихотического эффекта и риска экстрапирамидных расстройств) или клозапина и кветиапина (резкое различие силы антипсихотического действия).

Для практики основное значение имеют классификации, основанные на различии клинических эффектов нейролептиков: выраженность общего антипсихотического (инцизивного) действия, широта психотропной активности и ее спектр, профиль побочных эффектов. Эти классификации значительно облегчают индивидуальный выбор терапии, поскольку позволяют быстро соотнести особенности клинического действия различных антипсихотических средств с особенностями состояния больного.

Традиционным является деление нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные. Оно основано на различии силы их общего антипсихотического действия – способности ослаблять проявления психоза (продуктивной симптоматики) и предотвращать прогрессирование шизофренического процесса, в том числе дефицитарных расстройств. При активно текущих формах шизофрении (острые психозы, непрерывное течение с выраженной прогрессивностью) рекомендуется использовать наиболее мощные

антипсихотические средства (клозапин, флуфеназин, галоперидол, трифлуоперазин, пимозид и др.). При невысокой активности эндогенного процесса (вялое течение, период ремиссии, варианты дефекта с преобладанием апатико-абулических расстройств различной тяжести) допускается применение нейролептиков меньшей мощности (перфеназин, перициазин, флупентиксол, сульпирид и др.). Правомерность классического разделения нейролептиков на высокопотентные и низкопотентные недавно подтверждена результатами исследований, основанных на принципах доказательной медицины. Эти исследования показали, что эффективность нейролептиков низкой мощности (хлорпромазин) даже при применении их высоких доз заметно ниже, чем высокопотентных (галоперидол) [12, 13]. Безусловно, представленная классификация несколько условна. Четкое отнесение нейролептика к средствам высокой или низкой мощности не всегда возможно. Например, трифлуоперазин традиционно причисляли к инцизивным нейролептикам. Это утверждение вполне справедливо при сравнении трифлуоперазина с низкопотентными нейролептиками (алифатические или пиперидиновые фенотиазины). Однако по сравнению с клозапином или бутирофенонами трифлуоперазин обладает умеренной антипсихотической активностью.

В основе другой традиционной классификации антипсихотических средств лежит соотношение выраженности их инцизивного (общего антипсихотического), седативного и дезингибирующего (активизирующего) действия. Инцизивные нейролептики (бутирофеноны, пиперазиновые фенотиазины, дифенилбутилпиперидины) обладают мощным антипсихотическим эффектом (в высоких дозах) и вызывают активизирующее действие (в низких дозах). Седативные нейролептики (алифатические фенотиазины, тиоксантены,

клозапин) характеризуются выраженным седативным эффектом и низкой или средней мощностью (за исключением клозапина и зуклопентиксола). Дезингибирующие нейролептики (сульпирид, карбидин) оказывают растормаживающее действие в широком диапазоне доз в отличие от инцизивных антипсихотических средств, активизирующий эффект которых проявляется обычно в низких дозах¹². При всем практическом значении этой классификации необходимо отметить ее условность из-за невозможности четкого отнесения некоторых нейролептиков к определенной группе. Например, уникальный профиль психотропной активности клозапина сочетает выраженный инцизивный и седативный эффект, а также активизирующее действие при длительном приеме (проявляется после ослабления седативного эффекта и сглаживания негативных расстройств).

Ранее в исследованиях, ставших теперь классическими, была выявлена различная способность нейролептиков ослаблять продуктивные расстройства в рамках различных симптомокомплексов (избирательное или специфическое антипсихотическое действие). Эти данные легли в основу представления о синдромальной специфичности их действия [14]. Традиционно выделяют нейролептики преимущественно с антигаллюциаторной, антибредовой, антиманиакальной, антикататонической, антифобической и другими видами активности. На этом основании галоперидол рекомендуется применять при синдроме психического автоматизма, тиопроперазин — при кататонии и гебефрении, перфеназин — при вербальном галлюцинозе, перициазин — при нарушениях поведения, прохлорперазин — при паранойальном бреде. Эти рекомендации не исключают возможности улучшения состояния больных при назначении других нейролептиков, но указывают на высокую вероятность положительной динамики при применении перечисленных средств. Одновременно нейролептики разделяют на средства широкого спектра действия, эффективные при продуктивных расстройствах различных регистров (галоперидол, трифлуперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, левомепромазин и др.), и узкого спектра действия — с преимущественным влиянием на симптоматику невротического уровня (промазин, алимемазин, перфеназин, перициазин, хлорпротиксен, флулентиксол и др.).

В настоящее время классификации традиционных антипсихотических средств, основанные на различии силы инцизивного действия и спектра психотропной активности, продолжают использоваться. Однако в них не определено положение атипичных нейролептиков, введенных в практику в последние десятилетия (рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, амисульприд и др.). Это связано с распространением новой парадигмы в классификации антипсихотических средств, основанной на противопоставлении понятий «типичные» и «атипичные», которая потеснила традиционные подходы к их систематизации. Данные о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков фактически отсутствуют. В настоящее время о мощности (силе инцизивного действия) атипичных нейролептиков приходится судить лишь косвенно, например, при оценке степени ослабления продуктивной симптоматики по рейтинговым

шкалам. Эти данные свидетельствуют о том, что по силе инцизивного действия атипичные нейролептики сопоставимы с традиционными антипсихотическими средствами. Однако подобная оценка может считаться лишь предварительной, поскольку в полной мере не описывает способность атипичных нейролептиков «обрывать» психоз и совсем не отражает влияние терапии на прогрессирование болезни. Критерием эффективности атипичных нейролептиков служит «различие среднего балла» по сравнению с группой контроля, группой сравнения или с исходным уровнем. «Статистически значимая разница среднего балла» не всегда указывает на то, что лечение действительно высокоэффективно. «Значительное ослабление продуктивных расстройств», выявленное количественно, не означает, что качество терапевтической ремиссии действительно высоко, и часто отражает лишь некоторое «приглушение» активности эндогенного процесса¹³.

Немногочисленны и противоречивы данные о «специфичности» действия атипичных нейролептиков. Например, несмотря на длительный опыт использования рисперидона (введен в практику в 1994 г.), одни авторы [15, 16] считают, что он обладает выраженной антикататонической и умеренной антигаллюциаторной и антибредовой активностью, другие [17, 18] относят его к средствам с мощным антигаллюциаторным и антибредовым эффектом и умеренным влиянием на кататонические симптомы. В последние годы интерес к изучению профиля избирательного антипсихотического эффекта атипичных нейролептиков возрастает, но пока не сформирована единая позиция в этом вопросе из-за малого числа исследований.

Для уточнения данных о профиле психотропной активности атипичных нейролептиков нами проведено собственное исследование [2]. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность атипичных нейролептиков значительно различается при разных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на разных этапах эндогенного процесса (обострение — ремиссия, манифестация — активное течение — дефект), что доказывает различие силы их инцизивного действия и особенностей специфического антипсихотического эффекта. При обострениях среднепрогредиентной непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → рисперидон и оланзапин → кветиапин; при вялотекущей шизофрении — в ряду: клозапин → кветиапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии у больных шизофренией, протекающей приступообразно, эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств, а при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм шизофрении длительная те-

¹² Иногда (особенно за рубежом) к дезингибирующим нейролептикам относят широкий спектр инцизивных средств (бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины) в связи с их способностью активизировать больных при применении в низких дозах.

¹³ Подробно этот вопрос обсуждался нами ранее [2, 3]. Оценка эффективности нейролептической терапии в отношении негативной симптоматики детально освещена в ряде обзоров и выступлений Б.Д. Цыганкова и С.А. Овсянникова.

рапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при среднепрогредиентной непрерывной параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное. Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственной ремиссии. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии), а структура ремиссии отличается меньшей выраженностью негативных расстройств, чем при приеме других атипичных нейролептиков. Наиболее благоприятный вариант ремиссии при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант ремиссии). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что среди изученных атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин) максимальная сила антипсихотического эффекта достигается при терапии клозапином, что позволяет отнести его к антипсихотическим средствам высокой мощности. Сила инцизивного действия рисперидона, оланзапина и особенно кветиапина ниже. Их можно рассматривать в качестве нейролептиков средней (рисперидон, оланзапин) и невысокой (кветиапин¹⁴) мощности.

Одновременно результаты исследования показали, что спектр действия клозапина наиболее широк (симптомо-комплексы различной структуры на различных этапах тече-

ния болезни — от ее манифестации до дефекта). Рисперидон и оланзапин наиболее эффективны при параноидальном синдроме в рамках манифестации непрерывной шизофрении; при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги, деперсонализации и дереализации) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении, протекающей приступообразно. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланзапина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланзапин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении ограничивается неврозоподобной симптоматикой (табл. 4).

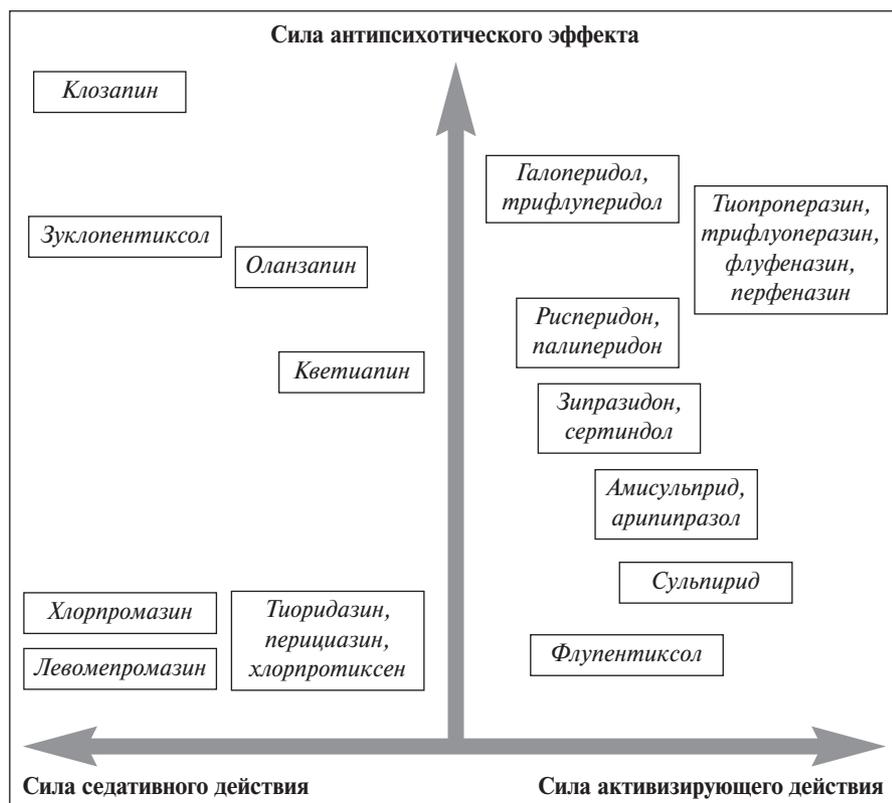
Отдельного обсуждения заслуживает распространенный в настоящее время принцип разделения нейролептиков на «типичные» и «атипичные». Эта классификация широко используется при выборе терапии, поскольку она основана на предполагаемом различии ряда эффектов антипсихотических средств. Клинические исследования демонстрируют, что атипичные нейролептики (в отличие от типичных) редко вызывают неврологические расстройства и способны ослаблять негативную симптоматику, а механизм их действия связан с одновременной блокадой дофаминовых и серотониновых рецепторов. Однако в настоящее время приходится признать условность противопоставления понятий «ти-

Таблица 4. Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков

Расстройства	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Невротический уровень:				
аффективно окрашенные obsессии и фобии	++	+	++	++
obsессии и фобии, лишенные эмоциональной окраски	++ / +	+ / -	+	+
двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
тревога	+++	+	+++	+++
деперсонализация	++	+	++	++
субдепрессия	++	+ / -	+	++
психопатоподобное поведение	++ / +	+ / -	+	+
психопатоподобное возбуждение	+++	-	++ / +	++ / +
Психотический уровень:				
деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / -
острые параноиды и парафрении	+++	++ / +	++ / +	-
параноидальный синдром	++	+	+	-
синдром психического автоматизма	++	+ / -	+ / -	-
парафренный синдром	+	+ / -	+ / -	-
вторичная кататония	+	-	?	-
психотическое возбуждение	++	-	+	+ / -
Невротический и психотический уровень:				
нарушение стройности мышления	++ / +	-	+ / -	-

Примечание. «-» — отсутствие эффекта; «+ / -» — слабая; «+» — средняя; «++» — высокая; «+++» — очень высокая эффективность; «?» — отсутствие данных.

¹⁴Невысокая мощность антипсихотического эффекта кветиапина в этом исследовании, возможно, связана с тем, что его доза не превышала 600 мг/сут. Однако на период проведения исследования доза 600 мг/сут рекомендовалась фирмой-производителем в качестве максимально допустимой. В последующем появились сообщения о возможности и рациональности применения более высоких доз.



Последовательные ряды (континуумы) нейролептиков в зависимости от выраженности основного антипсихотического и дополнительного седативного и активизирующего эффекта ([3], с изменениями автора)

пичный» и «атипичный», поскольку представленные различия не являются безоговорочными. Часть традиционных нейролептиков обладает очень высоким сродством к серотониновым рецепторам (хлорпромазин, хлорпротиксен). Ряд атипичных нейролептиков блокируют исключительно дофаминовые рецепторы (сульпирид, амисульприд). Некоторые атипичные нейролептики (кветиапин) являются слабыми антагонистами рецепторов серотонина и, если руководствоваться нейрхимическим принципом, их следует отнести к типичным антипсихотическим средствам. Атипичные нейролептики рисперидон и палиперидон даже в средних дозах вызывают экстрапирамидные расстройства, риск которых при применении некоторых типичных нейролептиков (хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин и др.) низок. Представленные противоречия определяют сложность четкого разграничения атипичных и типичных нейролептиков, что находит отражение в литературе. Например, сульпирид или левосульпирид, несмотря на общепризнанную «атипичность», иногда относят к традиционным нейролептикам [19, 20]. Флупентиксол или тиоридазин, обычно рассматриваемые в группе типичных антипсихотических средств, причисляют к атипичным нейролептикам [21, 22]. Особый интерес вызывает обсуждение одного из критериев «атипичности» — способности ослаблять дефицитарную симптоматику. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что применение атипичных нейролептиков приводит к большему ослаблению негативных расстройств, чем лечение традиционными средствами. Первоначально эти данные привели к появлению представ-

ления о высокой эффективности атипичных нейролептиков при лечении апатии и абулии. Однако тщательный анализ клинических факторов в дальнейших исследованиях показал, что атипичные нейролептики уменьшают выраженность лишь вторичных негативных расстройств из-за редкого развития неврологических нарушений, затормаживающего действия, нейролептической депрессии или в связи с первичным воздействием на продуктивную симптоматику. Примечательно, что опыт лечения шизофрении традиционными нейролептиками первоначально также свидетельствовал об их эффективности при дефицитарных расстройствах [23, 24], однако дальнейшие исследования показали, что активизация, ресоциализация больных связана с уменьшением выраженности продуктивной симптоматики, а не проявлений «первичного» дефекта.

Наряду с классификациями нейролептиков, основанными на спектре терапевтического действия, предложена их систематизация в зависимости от характера и тяжести побочных эффектов. В Британском фармацевтическом справочнике (BNF) выделено три группы препара-

тов: 1) нейролептики с выраженным седативным действием, умеренным холинолитическим и экстрапирамидным эффектом (алифатические фенотиазины); 2) нейролептики с умеренным седативным эффектом, выраженным холинолитическим и экстрапирамидным действием (пиперидиновые фенотиазины); 3) нейролептики со слабым седативным и холинолитическим действием, выраженным влиянием на экстрапирамидную систему (пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины и др.). Широкого распространения эта классификация не получила. Одним из ее недостатков является неопределенность места ряда антипсихотических средств (сульпирид, клозапин и др.)

Таким образом, за 60-летнюю историю использования антипсихотических средств сформировалось несколько подходов к их классификации. Для врачей-практиков наибольший интерес представляют классификации, основанные на различии клинических эффектов. Соотнесение особенностей психотропной активности того или иного нейролептика с клинико-психопатологическими особенностями заболевания облегчает дифференцированный выбор терапии. Принцип разделения нейролептиков на группы по мощности, спектру психотропной активности, деление на атипичные и типичные не являются взаимоисключающими, а выгодно дополняют друг друга, позволяя всесторонне оценить особенности психотропной активности антипсихотического средства. Для практики большое значение имеют также классификации, основанные на химическом строении нейролептиков и особенностях их нейрхимического действия, поскольку эти характеристики во многом опреде-

ляют те или иные клинические эффекты. Однако необходимо признать, что эта зависимость не всегда является строгой, а врачам-практикам часто непросто разобраться в сложной химической структуре или особенностях рецепторного связывания. В заключение необходимо отметить некоторую условность любой из разработанных в настоящее время классификаций антипсихотических средств. Четкое разделение нейролептиков на отдельные группы не всегда возможно. В связи с этим более полезно представление всех нейролептиков в виде последовательных рядов (континуумов), которые характеризуются усилением или ослаблением того или иного клинического или нейрхимического эффекта от одного препарата к другому. Например, различие нейролептиков по выраженности инцизивного действия

может быть представлено в виде последовательного ряда, на одном конце которого располагаются средства наименьшей мощности (алифатические фенотиазины), а на другом — наиболее мощный нейролептик клозапин. Сходным образом формируются ряды нейролептиков по силе седативного или активизирующего эффекта: на одном полюсе хлорпромазин, на другом — сульпирид и невысокие дозы инцизивных нейролептиков (см. схему) [3].

Предложенная схема может быть использована при разделении нейролептиков на типичные и атипичные, учитывая «оттенки» выраженности неврологических побочных эффектов и способности нивелировать негативные расстройства, а также по профилю побочных эффектов или спектру нейрхимической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974;472 с.
2. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклош, 2010;320 с.
3. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. М.: МИА, 2010;276 с.
4. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006;382–411.
5. Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H. et al. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр, 1999;728 с.
6. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Рук-во для врачей (ред. рус. изд. С.Н. Мосолов). London, New York: Taylor & Francis, 2004;14–49.
7. Costall B., Naylor R.J. Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulphiride and thioridazine. *Psychopharmacologia* 1975;43(1):69–74.
8. Stahl S.M. Новые достижения в терапии шизофрении. В кн.: Шизофрения. Изучение спектра психозов. Под ред. R.J. Ancill, S. Holliday, J. Higenbottam. М.: Медицина, 2001;154–70.
9. Roth B.L., Sheffler D.J., Potkin S.G. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for 'atypicality'? *Clin Neurosci Res* 2003;3:108–17.
10. Maguire G.A. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):56–62.
11. Мосолов С.Н. Клинико-нейрхимическая классификация современных антипсихотических препаратов. *Международный журнал практической медицины* 2000;4:35–8.
12. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004;2.
13. Thornley B., Rathbone J., Adams C.E. et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004; 2.
14. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988;528 с.
15. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996;288 с.
16. Hesslinger B., Walden J., Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(1):25–6.
17. Каледва В.Г. Место рisperидона в современной психофармакотерапии. М.: НЦПЗ РАМН, 2003;37 с.
18. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Бологов П.В. и др. Особенности клинического действия рisperидона конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов. *Психиатрия* 2006;4–6:33–45.
19. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132–91.
20. Gabay M.P. Galactogogues: medications that induce lactation. *J Hum Lactat* 2002;18(3):274–9.
21. Доказательная медицина (ежегодный справочник). Ч. 2. М.: Медиа сфера, 2003;241–72.
22. Дробижев М.Ю., Мухин А.А. Флупентиксол — назад в будущее. Еще один атипичный нейролептик? *Психиатр и психофармакотер* 2003;5(1):35–7.
23. Вертоградова О.П., Гофман Д.Я., Куропова Г.М. и др. Лечение больных шизофренией стелазином. В сб.: Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИП МЗ РСФСР. Т. XXXV. М.: ГНИИП МЗ РСФСР, 1962;175–98.
24. Невзорова Т.А. Значение минимальных доз аминазина при различных психотических и невротических состояниях. *Труды I ММИ. Т.15. М. 1961;43–52.*