

Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики?

Попов М.Ю.¹, Козловская П.В.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Принципы проведения адекватной фармакотерапии в психиатрии предполагают, что при замене базового антипсихотика необходим перерасчет эффективной дозы нового препарата в соответствии с «хлорпромазиновым эквивалентом». Последний считается эталонным показателем при определении равно эффективных доз в ряду антипсихотических средств. В работе при расчете молекулярных масс действующих веществ и рекомендуемых производителями доз препаратов проведен анализ оценки их вероятной эффективности исходя из «сложности» строения молекул. Выявлено, что эффективность терапии связана с числом молекул препарата, поступающих в организм в определенной дозе. Отсутствие различий при расчете зависимостей между молекулярной массой и клинической активностью «избирательных/неизбирательных» средств ставит под сомнение адекватность сопоставления дозировок при использовании «хлорпромазинового эквивалента». Предлагается, что более адекватным является способ пропорционального изменения доз, где в качестве базового показателя отношений выступает максимальная доза препарата, предлагаемая производителем.

Ключевые слова: антипсихотики, эффективная доза, «хлорпромазиновый эквивалент», расчет дозы.

Is the «equivalent chlorpromazine» dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice?

Popov M.Yu.¹, Kozlovskaya P.V.²

¹V.M. Bekhterev psychoneurological research institute, St.-Petersburg

²I.P. Pavlov first state medical university, St.-Petersburg

Summary. Principles of adequate pharmacotherapy in psychiatry imply that shifting from one antipsychotic to another requires recalculation of the effective dose using the «chlorpromazine equivalent». The latter is deemed a reference measure for finding equally effective doses among antipsychotics. Given the molecular masses of the active substances and recommended drug doses, the association between the potential antipsychotic efficacy and the «complexity» of the molecules is analyzed in the present study. It is shown that the treatment efficacy is connected with the number of the substance molecules consumed with the certain drug dose. The lack of difference between «selective» and «non-selective» antipsychotics regarding association of their molecular masses and respective clinical activity challenges the suitability of the «chlorpromazine equivalent» for calculating antipsychotic doses. We assume that the approach based on the proportional ratio utilizing the highest drug dose recommended by the manufacturer is more adequate method of the antipsychotic dose estimation.

Key words: antipsychotics, effective dose, «chlorpromazine equivalent», dose calculation.

Проблемы проведения адекватной психофармакотерапии определяются, с одной стороны, выбором лекарственного препарата, а с другой — режимом его назначения (величина дозы и продолжительность назначения). При отсутствии очевидных показателей динамики клинического состояния определение эффективной дозы препарата вызывает сомнения как в правильности выбора применяемой дозы, так и собственно в правильности выбора самого средства, если отсутствуют предикторы его потенциальной эффективности. Именно подобная ситуация имеет место в фармакотерапии пациентов с психическими расстройствами [5].

Как известно, основные классы психотропных средств (антипсихотики и антидепрессанты) начинают оказывать свое специфическое действие по истечении нескольких недель от назначения,

вызывая редукцию психопатологических проявлений заболевания. Скорее всего это обусловлено тем, что эффекты препаратов развиваются постепенно — по мере перестройки нейрохимических процессов в ЦНС, но возможно и то, что временное отсутствие эффекта связано с патогенетическим этапом развития патологии [1]. Хорошо известна точка зрения, постулирующая равную эффективность между препаратами в рамках одного класса [18]. Сам факт отставленного во времени эффекта при отсутствии объективных предикторов потенциальной эффективности при начале терапии в значительной мере ограничивает возможность рационального применения препаратов.

Известно, что производители лекарственных средств позиционируют применение своих препаратов в строго регламентированном диапазоне доз, как правило, выделяя предельно допустимые су-

точные и разовые назначения. Иногда указывается курсовая доза, которая является произведением дозы препарата на продолжительность его назначения (сутки) и т.д. с параллельным пересчетом на эквивалент дозы галоперидола [9]. Однако различия в диапазоне дозировок (по минимальной и максимальной дозе) нередко достигают порядковых значений. Какова при этом может быть адекватная доза, остается малопонятным, поскольку эффект развивается спустя недели, а иногда и месяцы от начала терапии. Несомненно лучше ситуация стала выглядеть с появлением препаратов последнего поколения, где согласно рекомендациям, выбранная исходно доза может остаться неизменной на всех этапах лечения. При этом, хотя препараты нового поколения имеют химическую структуру, отличающуюся от классических нейролептиков, им также присваивается «хлорпромазиновый эквивалент», что с нашей точки зрения абсолютно неприемлемо ввиду существенных различий физико-химических свойств молекул.

Если производные одного химического ряда (фенотиазина, тиоксантена, дибензамида) весьма условно можно рассматривать как гомологические, то оригинальные химические структуры никаким образом не подпадают под сравнение. Эквивалентность биологического действия, устанавливаемая в одном ряду химических производных, позволяет оценить выраженность биологического действия в зависимости от модификации исходной молекулы, определяя, таким образом, наиболее активное вещество.

В экспериментальной фармакологии расчеты средней эффективной дозы строятся на результатах проведения пробит-анализа (нелинейная модель анализа альтернативных показателей), когда в расчет «эффективности» включаются дискретные значения доз от «недействующей» до «абсолютно эффективной» [4]. При этом учитываются альтернативные показатели появления эффекта в группах животных, получающих разные дозы препаратов. Наиболее известно вычисление средней летальной дозы в токсикологических исследованиях, но та же методика применяется и для оценки побочного и «терапевтического» действия изучаемых средств. Необходимым условием при использовании данного метода является качественная регистрация эффекта по его появлению, что позволяет делить группу животных, получающих одну дозу препарата, на «ответивших» и «не ответивших» на фармакологическое воздействие. При подобном подходе проводится сопоставление биологической активности в ряду разных химических производных на основании данных по биологической активности (определяется эффективная доза ЕД₅₀), что позволяет выделить наиболее перспективный класс будущих препаратов.

С подобных позиций оценка антипсихотического действия в эксперименте на животных представляется недостижимой (нет четких коррелятов антипсихотического действия). В клинических же условиях проводить сопоставление эф-

фективных доз разных препаратов крайне накладно (компании-производители не заинтересованы в проведении подобных дорогостоящих исследований). Производитель одного препарата не может ставить своей целью сравнение препаратов иных производителей, сопоставляя эквивалентное действие и определяя рекомендуемый эквивалентный диапазон эффективных доз для каждого средства. Выполнить же подобное доказательное исследование в рамках одного «независимого» исследовательского коллектива также невозможно по ряду очевидных объективных факторов [3]. Именно поэтому часто применяют таблицы перерасчетов дозировок, основанные на «хлорпромазиновом эквиваленте» действия [13, 14, 21].

Как правило, выраженность отдельных симптомкомплексов и их составляющих оценивается с использованием специальных психометрических шкал [19]. При этом объективных инструментов оценки выраженности психотических переживаний не существует. Тем самым «сила антипсихотического действия», описываемая для некоторых препаратов, — показатель в значительной мере субъективного свойства. Положение о силе блокады дофаминового рецептора (аффинитете связывания) и выраженности антипсихотической активности использует для расчета только один объективный показатель (константу диссоциации комплекса препарат-рецептор), а показатель «силы» антипсихотического действия, по сути, субъективен. Свидетельством тому являются исследования, в которых были получены неоднозначные результаты исследуемых препаратов в разных диапазонах доз [12, 15, 21].

Особенности фармакотерапии в психиатрической практике довольно часто предполагают замену одного препарата на другой — либо в силу плохой переносимости, либо для оптимизации терапии до достижения «лучшего результата». Как известно, антипсихотики изменяют активность медиаторной передачи в ЦНС преимущественно за счет блокады дофаминовых рецепторов [11], что является триггером к запуску перестройки метаболической и физиологической активности нейронных сетей. Смена препарата всегда несёт определённый фактор риска, снизить который до минимального — желание каждого врача. В практике психиатрии при подобных тактических мероприятиях предлагаются пути перерасчета доз между препаратами в рамках одного класса, основанные на «хлорпромазиновом эквиваленте». Зачастую коэффициенты пересчета доз, рекомендуемые разными авторами, различаются между собой, что не добавляет врачу уверенности в правильности дозы, выбранной для нового препарата [6–8, 16].

Кроме того, ориентация в определении равно эффективных дозировок, основанная на расчете через минимальную дозу, на наш взгляд, не может дать адекватной картины эквивалентности. Это связано с тем, что многие препараты, обладающие прямым антагонизмом к рецепторам,

могут вызывать полярные эффекты (дибензами-ды, тиоксантены, бутирофеноны и т.д.), а часть из них, обладая внутренней активностью (арипи-разол, бифепрунокс), могут действовать и вовсе непредсказуемо.

Целью настоящей работы является оценка адекватности выбора равно эффективных доз антипсихотиков на основе расчетов молекулярных масс активных веществ и соответствующих максимальных доз, приводимых в официальных документах на лекарственные формы.

Следует заметить, что известное положение: одна молекула вещества (препарата) может взаимодействовать только с одной молекулой рецептора, оказывается условным при анализе физиологического действия. В силу физико-химических свойств, молекулы одного препарата способны взаимодействовать одновременно с несколькими типами рецепторов, в том числе и для разных медиаторов, имеющих отношение к развитию физиологического ответа, что особенно выражено в группе атипичных антипсихотиков. Исходя из этого можно предполагать, что молекулы вещества будут преимущественно связываться с тем подтипом рецепторов, конфигурация белковой молекулы (активного центра) которого конформационно имеет наиболее высокое сродство к молекуле препарата. Для препарата с широким спектром активности эквивалентность действия в сравнении с препаратом избирательной направленности должна определяться при большем числе молекул первого препарата (более высокой дозе). К примеру, для аминазина, взаимодействующего с большим числом различных рецепторов, в сравнении с галоперидолом, достижение равной антипсихотической эффективности будет определяться большим числом молекул (большей дозой хлорпромазина), поскольку часть молекул лекарства будет связываться с другими типами рецепторов. Все сказанное позволяет при известных показателях выстроить рейтинг препаратов в соответствии с их эффективностью в зависимости от числа поступивших молекул (назначаемой дозы). Таким образом, основываясь на качественных (аффинитет к рецепторам) и количественных (число поступивших молекул) показателях блокады дофаминовых рецепторов, может быть определена адекватная антипсихотическая доза каждого препарата.

В контексте сказанного следует напомнить, что плотность распределения конкретных рецепторов для любого медиатора не является величиной постоянной во времени даже у одного индивида. Плотность распределения рецепторов на нейроне варьирует в зависимости от получаемой им афферентации и генетически детерминированной функциональной роли клетки [20]. Изменение синаптического давления со стороны как возбуждающих, так и тормозящих входов, в условиях полицептивности восприятия нейронов, определяет изменчивость его компараторной способности при действии соответствующего лиганда.

По всей видимости, дозы, позиционируемые производителями антипсихотиков, должны основываться с учетом вышеизложенных положений, и потому можно полагать, что предлагаемая максимальная доза (выявленная в клинических исследованиях) способна вызвать антипсихотический эффект у всех чувствительных к конкретному препарату пациентов. В соответствии с этим, число заблокированных рецепторов должно прямо зависеть от максимально назначаемой дозы.

В наших расчетах (согласно таблице 1) указанная зависимость между числом молекул и дозой препарата была статистически значимой (по Пирсону $R=0.989$; по Спирмену $R=0.994$; Тау Кендалла $=0.974$; при всех методах анализа $p<0,0001$). Эти данные показывают, что значимым для развития антипсихотического эффекта является число молекул препарата, поступивших в организм в соответствии с максимальной дозой.

Тем не менее, если предположить, что масса молекулы, в некоторой степени характеризует её «сложность», может отражать, с одной стороны, избирательность/широту действия, а с другой — силу связывания с рецептором (аффинитет связывания), то наиболее эффективная «антипсихотическая доза» производителя (характеризующая число молекул) должна иметь отрицательную зависимость масса молекулы-доза для препаратов избирательного действия и положительную — для средств широкого действия. Результаты расчетов показывают, что различия массы молекул активного вещества в ряду антипсихотиков колеблются от промазина 283д до арипипразола 448д (таблица 1). При этом выявлена отрицательная зависимость между молекулярной массой активного вещества и максимально разрешенной дозой препарата, не достигающая статистической значимости (по Пирсону $R=-0.455$; по Спирмену $R=-0.495$; Тау Кендалла $=-0,339$; для всех методов $p>0,05$).

При сортировке препаратов в соответствии с избирательностью их действия (рис. 1) та же закономерность (значения коэффициентов корреляции, как и выше, статистически незначимы) была выявлена как в ряду препаратов, обладающих избирательной антипсихотической активностью (галоперидол, сульпирид, амисульприд, палиперидон, рисперидон, арипипразол, сертиндол), так и среди антипсихотиков неизбирательного действия (хлорпромазин, левомепромазин, алимемазин, пропазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол, флюанксол, оланзапин, клозапин, кветиапин, азеналин).

Таким образом, для всех препаратов антипсихотического ряда установлена высокая положительная корреляционная связь между числом молекул и максимальной дозой, а также отсутствие значимой зависимости при наличии отрицательной связи в показателях «масса молекулы-величина дозы». Результат выполненного анализа подтверждает, что чем выше относительная доза препарата (с учетом максимальной дозы производителя), тем отчетливее его потенциальное антипсихотическое действие. В подобной ситуации от-

Таблица 1. Антипсихотики: доза, масса вещества и число молекул препарата*

Препарат	Максимальная доза**	Формула	Молекул. масса	Количество вещества	Число молекул
хлорпромазин	1500	C17H19ClN2S	318.86	4.704259	2.83196E+24
левомепромазин	350	C19H24N2OS	328.47	1.065546	6.41459E+23
алимемазин	400	C18H22N2S	297.45	1.344764	8.09548E+23
пропазин	1000	C9H16ClN5	283.4	3.528582	2.12421E+24
трифлуоперазин	100	C21H24F3N3S	447.6	0.223414	1.34495E+23
хлорпротиксен	1200	C18H18ClN5	315.86	3.799152	2.28709E+24
зуклопентиксол	150	C22H25ClN2OS	400.964	0.374098	2.25207E+23
флюанксол	150	C23H25F3N2OS	434.517	0.345211	2.07817E+23
галоперидол	60	C21H23ClFNO2	375.86	0.159634	9.60996E+22
сульпирид	2000	C15H23N3O4S	341.426	5.857785	3.52639E+24
амисульприд	1800	C17H27N3O4S	405.94	4.434153	2.66936E+24
оланзапин	20	C17H20N4S	312.425	0.064015	3.85372E+22
клозапин	600	C18H19ClN4	326.82	1.835873	1.1052E+24
кветиапин	800	C21H25N3O2S	383.51	2.085995	1.25577E+24
азенапин	20	C21H20ClNO5	401.84	0.049771	2.99622E+22
палиперидон	12	C23H27FN4O3	426.48	0.028137	1.69387E+22
рисперидон	8	C23H27FN4O2	412.5	0.019394	1.16752E+22
арипипразол	30	C24H29Cl2N3O2	448.385	0.066907	4.02779E+22
сертиндол	24	C24H26ClFN4O	440.941	0.054429	3.27663E+22
зипрасидон	160	C21H21ClN4OS	412.936	0.387469	2.33256E+23

* — исходные химические показатели таблицы взяты с сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> от ноября 2015 г.;

** — значения взяты из листов-вкладышей к препаратам или рекомендаций к применению.

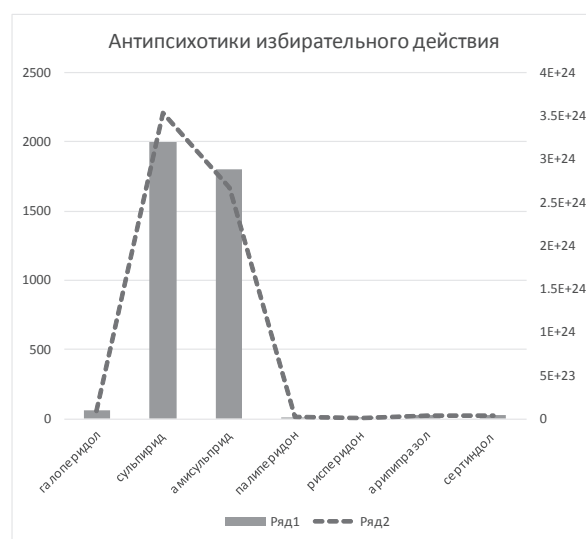
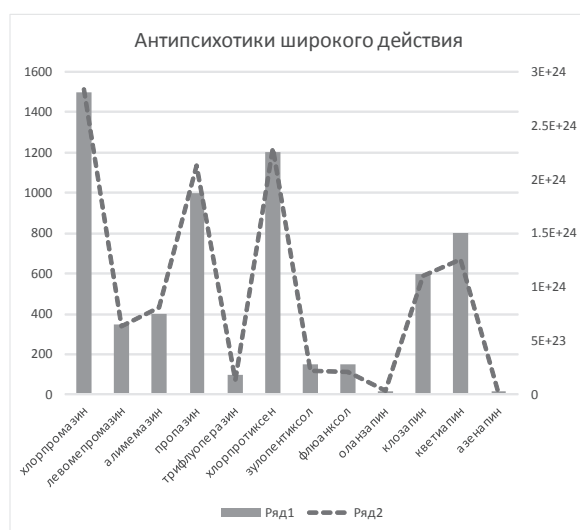


Рис. 1. Связь между максимальной дозой и числом молекул препарата

Левая вертикальная ось — максимальные дозы препаратов в мг;

Правая вертикальная ось — число молекул;

Ряд 1 — высота столбика отражает дозу препаратов в мг; Ряд 2 — число молекул в искомой дозе

падает необходимость пересчета доз одного препарата на другой по «хлорпромазиновому эквиваленту» — в качестве «рабочего» метода может выступать прямо пропорциональное изменение соотношения доз «препарата 1» к «препарату 2».

Рассматривая «хлорпромазиновый эквивалент», можно полагать, что он, казалось бы, характеризует именно «антипсихотическую» составляющую действия антипсихотиков в зависимости от применяемых доз, а отнюдь не гипотермическую, гипотензивную, седативную и т.п., поскольку наиболее яркие представители препаратов первого поколения четко разделяются по данным эффектам. Однако развитие антипсихотического действия на начальном этапе его формирования связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, и вероятно, что аффинитет связывания разных препаратов с одним и тем же рецептором косвенно отражает силу (потентность действия). Однако эта способность препаратов, установленная в рамках производных одной химической структуры, может показать ложнопозитивный результат при сопоставлении одних химических производных с представителями препаратов другой химической структуры, которые, помимо блокады дофаминовых рецепторов, способны взаимодействовать и с мишенями других медиаторов/модуляторов синаптической передачи [2, 10, 17] (сродство молекул лекарственного вещества может быть выше к иным типам рецепторов), т.е. при фиксированном числе молекул в дозе большинство из них может связываться с другими рецепторами, не имеющими отношения к дофаминергической передаче.

Кроме того, можно полагать, что действие рецепторных антагонистов не физиологично при роде синаптической передачи (в естественных условиях снижение эффективности передачи какой-либо медиаторной системы опосредуется через активность ферментов синтеза/деградации или снижение плотности распределения рецепторов), что в известной мере увеличивает нейрональную цепочку взаимодействий между клетками внутри задействованных нейрональных сетей.

Итак, в большинстве рекомендаций стратегии выбора действующей дозы антипсихотика определяются соотношением показателя «эффективность/безопасность» для конкретного препарата. Это подтверждается высоким уровнем корреляции между рекомендуемой производителем дозой и проведенной в клинических исследованиях оценкой эффективности и потенциальной опасности. Исходя из этого положения и наших расчетов, единственным показателем, отражающим равноэффектность доз, представляется подход пересчета, основанный на пропорциональности изменения доз препаратов в диапазонах, рекомендованных производителями.

Авторы статьи не рекомендуют применение препаратов в максимально разрешенных дозировках. Последние были использованы в работе только с целью анализа данных, поскольку компании-производители, исходя из результатов клинических исследований, предполагают, что в этих дозах препараты способны максимально полно реализовать свой биологический эффект.

Литература

1. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 1. — С. 86–90.
2. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. — 2014. — № 1. — С. 2–9.
3. Попов М.Ю. Фармакотерапия шизофрении: анализ объективных трудностей // Российский психиатрический журнал. — 2003. — № 4. — С. 41–45.
4. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демуренко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. — 1978. — Т. 41, №4. — С. 497–502.
5. Снедков Е.В. Мифы об антипсихотиках // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи (в 2-х т.) / Под ред. О.В. Лиманкина. — СПб. — 2009. — Том 1. — С. 440–448.
6. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. — М.: Московский НИИ психиатрии. — 2006. — 268 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIV / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белюсова, С.П. Голицина и др. — М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство». — 2013. — 995 с.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154, Suppl. 4. — P. 1–6.
9. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 67. — P. 255–262.
10. Arnt J., Skarsfeld T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A Review of the evidence // Neuropsychopharmacology. — 1998. — Vol. 18. — P. 63–101.
11. Bennet M.R. Monoaminergic synapses and schizophrenia: 45 years of neuroleptics // J. Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 12. — P. 289–304.
12. Clark M.L., Ramsey H.R., Ragland R.E. et al. Chlorpromazine in chronic schizophrenia: behavioral dose-response relationships // Psychopharmacologia. — 1970. — Vol. 18. — P. 260–270.

13. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // *J. Psychiatr. Res.* — 1974. — Vol. 11. — P. 65–69.
14. Garry J.W., Leonard T.J. Haloperidol: a controlled trial in chronic schizophrenia // *J. Ment. Sci.* — 1962. — Vol. 108. — P. 105–107.
15. Grygier P., Waters M.A. Chlorpromazine used with an intensive occupational therapy program; a controlled study // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry.* — 1958. — Vol. 79. — P. 697–705.
16. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. (eds). *Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series* // *J. Clin. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 60, Suppl. 11. — P. 3–80.
17. Roth B.L., Sheffler D., Potkin S.J. Atypical antipsychotic drug actions: Unitary or multiple mechanisms for “atypicality” // *Clin. Neurosci. Research.* — 2003. — Vol. 3. — P. 107–117.
18. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*, 4th ed. — Cambridge University Press. — 2013. — 1316 p.
19. Sweileh W.M., Odeh J.B., Shraim N.Y. et al. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization // *Saudi Pharm. J.* — 2014. — Vol. 22. — P. 127–132.
20. Von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R. *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects.* — Wiley. — 2006. — 399 p.
21. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 64. — P. 663–667.

Сведения об авторах

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентной психической патологией СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: porovmikhail@mail.ru

Козловская Полина Владимировна — студент 5 курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: kozlovskayapolina@gmail.com