

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: ОТ ФЕНОТИАЗИНОВ К АТИПИЧНЫМ НЕЙРОЛЕПТИКАМ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

К. С. Раевский¹

Вскоре после открытия уникальных фармакологических свойств и антипсихотического действия соединения 4560-RP (хлорпромазин, аминазин) [16, 17] с середины 50-х годов предыдущего столетия в Институте фармакологии АМН СССР по инициативе В. В. Закусова [5] начинают развиваться интенсивные исследования по синтезу и фармакологическому изучению новых производных фенотиазина, гамма-карболина, позднее бутирофенона, бензамида и других химических рядов с целью поиска и создания оригинальных психотропных веществ [1, 2, 4, 6]. Исследования велись на основе детального изучения связи между структурой и фармакологической активностью соединений [2, 7, 9]. Актуальность и перспективность этого направления исследований были очевидны. В книге “Фармакология центральных синапсов” В. В. Закусов писал: “Несомненно, что одним из самых значительных достижений современной фармакологии является открытие нейролептиков, транквилизаторов и других новых психотропных веществ” [5].

Уже на первом этапе изучения фармакологических свойств аминазина было установлено, что препарат, обладая центральным угнетающим действием, оказывает блокирующее влияние на адренергические и некоторые другие рецепторы. В электрофизиологических исследованиях было показано, что аминазин блокирует реакцию “пробуждения” на ЭЭГ (arousal) у людей и экспериментальных животных, что коррелирует с психоседативным действием препарата. Возникло представление о центральной адренергической блокаде нейронов восходящей активирующей системы среднего мозга как ключевом звене механизма психотропного действия аминазина. Отсутствие в то время методических подходов к изучению рецепторов исключало возможность более детального анализа. Это стало возможным благодаря развитию нейрорхимического и молекулярного направлений исследований в 70–80-е годы прошлого века и особенно в последнее десятилетие. Арсенал нейролептиков к этому времени значительно возрос [5, 11]. Появились новые активные производные фенотиазина, синтез и фармакологическое изучение важнейших из них были осуществлены в Институте фармакологии АМН СССР [4, 7], а наиболее перспективный из них — трифтазин внедрен в клиническую практику. Вслед за фенотиазинами появились нейролептики другой структуры — производные тioxантена (хлорпротиксен, флуанксол и их аналоги). Были открыты нейролептические свойства производных бутирофенона (галоперидол, спиперон, дроперидол и

др.) [5]. По современной терминологии эти вещества относятся к классическим нейролептикам, так как в целом для них характерны фармакологические и клинические свойства, присущие аминазину, а именно: антипсихотический эффект (благоприятное влияние на бред и галлюцинации), психоседативное действие, выраженное влияние на вегетативные функции, эндокринную систему (пролактинемия), способность вызывать экстрапирамидные расстройства. Фармакологический спектр классических нейролептиков включает такие свойства как угнетающее влияние на поведение и условные рефлексы, ЭЭГ, антагонизм по отношению к возбуждающему действию фенамина и апоморфина, способность вызывать каталепсию (эквивалент экстрапирамидного синдрома), выраженное противорвотное действие. Перечисленные свойства в той или иной степени отражают отдельные проявления классического нейролептического синдрома, описанного основателями клинической психофармакологии [17]. Важно однако отметить, что ни одно из фармакологических свойств, присущих нейролептикам, не может рассматриваться как эквивалент антипсихотического действия, поскольку природа шизофрении до настоящего времени неизвестна.

Шагом вперед явилось установление зависимости между активностью нейролептиков, оцениваемой в экспериментальных тестах, и средними клинически эффективными дозами. Так, высокая степень корреляции была обнаружена в работах лаборатории В. В. Закусова, где большой ряд нейролептиков оценивали по их антагонизму с возбуждающим эффектом фенамина [10]. Позднее методом радиолигандного связывания меченого антагониста дофаминовых рецепторов спиперона *in vitro* была найдена корреляция между величиной K_i (константа ингибирования) для ряда нейролептиков и антиапоморфиновой активностью или средней клинически эффективной дозой тех же препаратов [21]. Указанные корреляции хорошо согласуются с известной гипотезой дофаминовой рецепторной блокады, согласно которой механизм действия нейролептиков объясняется их специфическим взаимодействием с дофаминовыми рецепторами нигростриатной системы мозга, ответственной за регуляцию психомоторных функций [14]. В результате, по механизму обратной связи развивается компенсаторная активация тирозингидроксилазы, увеличивается скорость биосинтеза и метаболизма дофамина. В мозге и спинномозговой жидкости повышается содержание метаболитов дофамина — 3,4-диоксифенилуксусной (ДОФУК) и гомованилиновой (ГВК) кислот. С этим согласуется обнаруженное при посмертном изучении мозга больных шизофренией увеличение числа участков связывания (рецепторов) до-

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

фамина. Нейрохимическая гипотеза A. Carlsson и M. Lindqvist [14] о блокаде дофаминовых рецепторов нигростриатной системы мозга как ведущем звене механизма действия нейролептиков послужила основой для создания веществ с высоким аффинитетом к дофаминовым рецепторам стриатума. Однако положение изменилось к началу 70-х годов в связи с появлением новой генерации антипсихотических препаратов, в частности, производных карболина (карбидин) [1], бензамида (сульпирид и его аналоги) дибензазепина (клозапин), а позднее и других соединений разного строения [5, 11]. Нейролептики второго поколения, получившие название атипичных, по ряду признаков существенно отличались от своих предшественников [20]. Основные черты фармакологического “спектра” атипичных нейролептиков представлены в табл. 1.

Главным отличием новых нейролептиков является отсутствие или слабая выраженность побочного экстрапирамидного эффекта. Эти препараты не обладают каталептогенным эффектом, не блокируют двигательную стереотипию стриатного происхождения, не вызывают гиперпролактинемии у больных. Наряду с этим атипичные нейролептики проявляют отчетливое антипсихотическое действие в клинике, причем их эффективность обнаруживается не только при позитивной, но также и при негативной симптоматике психозов. Имеются данные о том, что атипичные нейролептики могут оказывать благо-

приятное влияние на когнитивные нарушения у больных шизофренией [22].

Для понимания рецепторных механизмов действия нейролептиков важную роль сыграло применение метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), открывшего возможность прижизненной визуализации специфического связывания рецепторных лигандов, в частности меченых тритием нейролептиков, с соответствующими участками нейрональных мембран в области базальных ганглиев мозга, где имеется наибольшая плотность рецепторов дофамина и серотонина [21]. Метод позволяет оценивать в реальном времени степень “занятости” того или иного рецептора в зависимости от использованной дозы и соответствующей плазменной концентрации нейролептика. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, средняя терапевтическая доза типичного нейролептика галоперидола обеспечивает связывание 70 – 80 % дофаминовых рецепторов базальных ганглиев мозга, что соответствует высокой степени риска возникновения экстрапирамидных расстройств. В противоположность этому применение атипичного нейролептика клозапина сопровождается преимущественным связыванием препарата с серотониновыми рецепторами 5-HT₂ типа, чему соответствует низкая вероятность развития побочного экстрапирамидного эффекта [21].

Таким образом, на основе представлений о множественности рецепторов нейромедиаторов мозга (дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина и др.), их мо-

Таблица 1. Основные свойства атипичных нейролептиков

Фармакология	
Избирательность действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга (в поведенческих тестах — избирательная блокада апоморфиновой стереотипии лимбического генеза).	Менее выраженное влияние на нигростриатную дофаминергическую систему (отсутствие каталептогенного действия, слабое влияние на апоморфиновую стереотипию стриатного происхождения).
Нейрохимия	
Избирательная блокада дофаминергических и серотонинергических рецепторов лимбических и корковых структур мозга (высокое сродство к этим рецепторам).	Увеличение скорости синтеза и оборота дофамина преимущественно в лимбических и корковых структурах мозга (прилежащее ядро, префронтальная кора).
Блокада пресинаптических ауторецепторов дофамина и серотонина, т.е. ослабление ингибиторного контроля процесса высвобождения дофамина, облегчение дофаминергической передачи.	Усиление дофаминергической активности в лимбических структурах и префронтальной коре, коррекция дисбаланса нейротрансмиттеров:
а) на уровне взаимодействия дофамин/серотонин;	б) на уровне глутамат/дофаминергического взаимодействия в подкорковых структурах мозга, коррекция глутаматергического дефицита.
Данные ПЭТ исследований	
<i>Классические нейролептики</i>	На уровне клинически эффективных доз 70 – 80 % “занятости” D ₂ дофаминовых рецепторов базальных ганглиев (как следствие — высокий риск развития ЭПС).
<i>Атипичные нейролептики</i>	На уровне терапевтических доз “занятость” 80 – 90 % серотониновых рецепторов 5-HT ₂ типа в корково-лимбической области (уменьшение риска развития ЭПС, благоприятный эффект на негативную симптоматику психоза).
Клинические данные	
Эффективность в отношении негативной симптоматики психозов.	Слабая выраженность или отсутствие экстрапирамидных расстройств.
Положительное влияние на когнитивные расстройства.	Отсутствие гиперпролактинемии.

лекулярной и функциональной гетерогенности, возникло и получило успешное развитие новое направление в создании и изучении механизма действия психотропных препаратов, в том числе нейролептиков, а само понятие нейролептик приобрело новое содержание. Более адекватным термином для обозначения препаратов этого класса стало словосочетание “антипсихотические средства” [13, 20, 21].

Стратегия поиска “идеального” нейролептика стала строиться на основе представления о необходимости сочетания в его фармакологическом и рецепторном профиле высокого сродства к дофаминовым рецепторам D_2 типа (к этому подсемейству относятся также D_3 и D_4 подтипы, к которым некоторые атипичные нейролептики проявляют более высокое сродство) и одновременно к серотониновым рецепторам 5-НТ₂ типа. Исследования показали, что связывание с дофаминовым рецептором D_1 подтипа, широко представленным в базальных ганглиях мозга, не является обязательным условием проявления антипсихотического действия, хотя блокада этих рецепторов сопровождается развитием у животных каталепсии.

Результатом развития этого направления явилось создание и введение в практику третьего поколения антипсихотических препаратов, к которым можно отнести

рисперидон, раклоприд, ремоксиприд, амисульприд, оланзапин, кветиапин, сертиндол и некоторые другие препараты. Все они в той или иной степени отвечают критерию “атипичности” [13, 22]. Высокая фармакологическая активность как и клиническая эффективность при лечении психозов, в том числе с негативной симптоматикой, для препаратов этой группы убедительно продемонстрированы [20 – 22]. С позиций современного понимания механизмов действия этих веществ несомненный интерес представляет сравнительная характеристика их рецепторного профиля, т.е. сочетания аффинитета к тем или другим рецепторам мозга (табл. 2). С целью сравнения здесь же представлены рецепторные характеристики галоперидола, для которого в отличие от атипичных нейролептиков характерно очень высокое сродство к дофаминовым рецепторам D_2 типа, включая все их разновидности, и относительно слабое сродство к серотониновым рецепторам 5-НТ₂. Важное значение имеет, по-видимому, способность галоперидола связываться с α_1 -адренорецепторами. Сходным между собой рецепторным профилем обладают клозапин и оланзапин, что, по-видимому, определяется близостью их химической структуры. Оба препарата имеют высокое сродство к D_2 (клозапин также к D_4) подтипу дофаминовых рецепторов и одновременно к 5-НТ_{2А} и 5-НТ₆ подтипам рецепторов серотонина. Отметим, что здесь как и у галоперидола имеется сродство к α_1 -адренорецепторам. Предполагается, что определенную роль может играть связывание с м-холинорецепторами, так как с этим может быть связан центральный холиноблокирующий эффект препарата.

Рецепторный профиль рисперидона, нейролептика, получившего в последнее время широкое применение в клинике, значительно отличается от профиля галоперидола (очень высокое сродство к серотониновым рецепторам 5-НТ_{2А} типа при сохранении сродства к D_2 дофаминовым рецепторам на уровне галоперидола). Возможность воздействия на адренергические системы организма следует из высокого сродства к α_1 - и α_2 -адренорецепторам, в чем можно видеть сходство с клозапином и отчасти оланзапином. Препаратами с узким рецепторным профилем являются структурные аналоги сульпирида — раклоприд и ремоксиприд (сродство преимущественно к D_2 рецепторам дофамина), не получившие широкого признания в клинике. Вопрос о том, с каким именно рецептором и какими структурами мозга вероятнее всего связано антипсихотическое действие нейролептиков пока не получил окончательного разрешения. Известны данные о неэффективности селективных антагонистов дофаминовых D_1 и D_4 рецепторов, в то время как по-прежнему сохраняется интерес к D_3 подтипу, что связано с их локализацией в мезенцефалических нейронах, включая прилежащее ядро и область вентральной покрышки [18], а также их участие в пресинаптической регуляции процессов высвобождения дофамина в этих структурах мозга [3, 12]. Селективные антагонисты дофаминовых D_3 рецепторов пока не получили клинической оценки, хотя, согласно экспериментальным данным, в том числе полученным нами [3, 12, 23], эти соединения обладают способностью усиливать пресинаптическое высвобождение

Таблица 2. Характеристики рецепторного аффинитета атипичных нейролептиков и галоперидола

Тип рецептора	Клозапин	Оланзапин	Ремоксиприд	Рисперидон	Галоперидол
<i>Дофаминовый</i>					
D_1	85	31	нет	75	10
D_{2L}	60	11	125	1,5	0,5
D_{2S}	35	11	54	1,5	0,5
D_3	300	–	нет	6,7	2,0
D_4	9	27	нет	–	2,0
D_5	35	–	–	–	27
<i>Серотониновый</i>					
5-НТ _{1А}	875	нет	нет	16	нет
5-НТ _{2А}	8	5	нет	0,6	74
5-НТ _{2С}	12	23	нет	16	нет
5-НТ ₃	170	140	нет	нет	нет
5-НТ ₆	4	2,5	нет	425	нет
5-НТ ₇	6,3	104	нет	1,4	263
<i>Холинергический</i>					
M_1	1,8	1,9	нет	нет	нет
M_2	21	18	нет	нет	нет
M_3	13	25	нет	нет	нет
M_4	12	13	нет	нет	нет
M_5	3,7	–	нет	нет	нет
<i>Адренергический</i>					
α_1	7	19	нет	2	46
α_2	8	280	нет	3	360
β_1	нет	нет	нет	нет	нет
<i>Прочие</i>					
Гистаминовый ₁	6	7	нет	155	нет

дофамина в мозге, что может оказаться перспективным в терапии негативной симптоматики психозов. Другой интересный аспект механизма действия нейролептиков связан с их специфическим свойством связываться с тирозингидроксилазой мозга, ключевым ферментом биосинтеза катехоламинов. Исследованиями нашей лаборатории показано, что нейролептики способны изменять регуляторные свойства фермента, устраняя характерный для него феномен субстратного ингибирования, что сопровождается увеличением активности фермента и соответственно возрастанием скорости оборота дофамина в мозге [8].

В заключение можно отметить, что атипичные нейролептики последней генерации представляют новую группу психофармакотерапевтических средств, созданных на основе фундаментальных исследований и обладающих оригинальным спектром фармакологической и психотропной активности. Не уступая своим предшественникам по эффективности, они обладают существенно меньшим побочным действием, благоприятным влиянием на негативную симптоматику психоза и когнитивные нарушения [20 – 22].

В исследованиях последнего времени прослеживается новая тенденция в понимании патофизиологических механизмов психозов и антипсихотического действия. Получены убедительные данные о вовлечении глутаматергических систем мозга в развитие психопатологических процессов. Об этом свидетельствует, в частности, галлюциногенное действие фенциклидина и кетамина, неконкурентных блокаторов NMDA-рецепторно-канального комплекса, глутаматергический дефицит на уровне корково-стриатных проекций, проявляющийся как нарушение глутаматного контроля дофаминергических функций мозга и ряд других фактов. Сформулирована и интенсивно развивается глутаматергическая гипотеза патогенеза шизофрении [15], согласно которой глутамат/дофаминергический дисбаланс на мезолимбико-кортикальном уровне может рассматриваться как новая “мишень” для психофармакотерапевтических воздействий. Отсутствие у нейролептиков глутаматопозитивного действия диктует необходимость создания веществ, способных усиливать глутаматергическую нейротрансдукцию. В этом плане определенный интерес представляют данные о способности ампакинов (лигандов глутаматных AMPA рецепторов) усиливать эффекты антипсихотических препаратов [19]. Возможное участие в патофизиологии психозов и механизме действия нейролептиков других рецепторных структур, для которых показано высокоаффинное связывание с нейролептиками, в частности, гистаминовых и

“сигма” участков NMDA-рецепторно-канального комплекса, остается пока недостаточно изученным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. К. Барков, *Фармакол. и токсикол.*, **34**, 647 – 651 (1971).
2. Ю. И. Вихляев, *Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда*, Москва (1958), сс. 27 – 39.
3. Р. Р. Гайнетдинов, Т. Д. Сотникова, Т. В. Грехова и др., *Докл. АН*, **337**(6), 821 – 823 (1994).
4. С. В. Журавлев, А. Н. Гриценко, З. И. Ермакова, *Ж. общ. хим.*, **32**, 1912 – 1919 (1962).
5. В. В. Закусов, *Фармакология центральных синапсов*, Медицина, Москва (1973), сс. 200 – 214.
6. Н. Ф. Кучерова, Н. К. Кочетков, *Ж. общ. хим.*, **26**, 3149 – 3152 (1956).
7. Б. И. Любимов, К. С. Раевский, *Фармакол. и токсикол.*, **25**, 24 – 27 (1962).
8. М. Ф. Минеева-Вялых, К. С. Раевский, *Бюл. exper. биол.*, **81**, 434 – 436 (1976).
9. К. С. Раевский, *Успехи в создании новых лекарственных средств*, Д. А. Харкевич (ред.), Медицина, Москва (1973), сс. 25 – 32.
10. К. С. Раевский, *Фармакол. и токсикол.*, **36** (2), 149 – 154 (1973).
11. К. С. Раевский, *Фармакология нейролептиков*, Медицина, Москва (1976).
12. К. С. Раевский, *Вестн. РАМН*, **8**, 18 – 24 (1998).
13. К. С. Раевский, *Психиатр. и психофармакотер.*, **2**, 132 – 134 (2000).
14. A. Carlsson and M. Lindqvist, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 140 – 144 (1963).
15. A. Carlsson, N. Waters, S. Holm-Waters, et al., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **41**, 237 – 260 (2001).
16. S. Courvoisier, J. Fournel, R. Ducrot, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **93**, 503 – 516 (1953).
17. J. Delay, P. Deniker, and J. M. Harl, *Ann. Med. Psychol.*, **110**, 112 – 131 (1952).
18. J. Diaz, C. Pilon, B. le Foll, et al., *J. Neurosci.*, **20**(23), 8677 – 8684 (2000).
19. S. A. Jones, N. T. Luu, T. A. Herbst, et al., *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **289**, 392 – 397 (1999).
20. B. J. Kinon and J. A. Lieberman, *Psychopharmacol.*, **124**, 2 – 34 (1996).
21. B. E. Leonard, *Fundamentals of Psychopharmacology*. Chichester, Wiley, 107 – 142 (1997).
22. H. Y. Meltzer, S. Park, and R. Kessler, *PNAS*, **96**, 13591 – 13593 (1999).
23. K. S. Rayevsky, R. R. Gainetdinov, T. V. Grekhova, et al., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **19**, 1285 – 1303 (1995).

Поступила 16.01.03

ANTIPSYCHOTIC DRUGS: FROM PHENOTHIAZINES TO ATYPICAL NEUROLEPTICS OF THE NEW GENERATION

K. S. Raevsky

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The paper addresses evolution of the problem of creation, characterization of the pharmacological properties, and elucidation of the mechanisms of action of antipsychotic drugs (neuroleptics) – one of the most important classes of modern psychotropic drugs. The appearance of these drugs marked the onset of a new era in psychiatry, the era of psychopharmacology. Special attention is devoted to the investigations in this direction at the Institute of Pharmacology, which were headed by V. V. Zakusov.