# Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга

**П**редставления о механизмах действия нейролептических препаратов претерпели значительную эволюцию с начала 50-х годов, когда был создан и введен в клиническую практику первый представитель этого класса психотропных средств - аминазин. Классические наблюдения Delay и Deniker по существу открыли эру психофармакологии не только в психиатрии, но и в общей медицине. Широкий спектр фармакологических свойств аминазина наряду с многообразием его клинических эффектов создавали определенные трудности в понимании механизма действия этого препарата. Определяющим моментом явилось то, что аминазин подобно его предшественникам - другим производным фенотиазина, известным ранее как холиноблокаторы (динезин) и антигистамины (дипразин), наряду с мощным центральным действием угнетающего типа проявлял выраженные периферические эффекты, в частности способность блокировать адренергические рецепторы. Обнаруженное в электрофизиологических исследованиях свойство аминазина блокировать реакцию “пробуждения” на ЭЭГ (так называемая arousal reaction), что было убедительно показано как в эксперименте, так и в клинике, как будто хорошо объясняло наблюдаемый психиатрами психоседативный компонент в действии препарата. Возникло представление о центральной адренергической блокаде как основе механизма психотропного действия аминазина. Отсутствие в то время адекватных методических подходов к изучению рецепторов не давало возможности определить количественные и качественные характеристики способности препарата непосредственно взаимодействовать с тем или иным рецепторным образованием в структурах мозга.  
   Развитие нейрохимического и молекулярного направлений исследований в 60-70-х годах и особенно в последнее десятилетие определило существенный прогресс в понимании тонких механизмов действия нейролептиков, арсенал которых к этому времени значительно возрос. Появились новые нейролептики не только фенотиазинового ряда (трифтазин, фторфеназин, левомепромазин, тиоридазин и др.), но также представители других химических рядов - производные тиоксантена, структурно близкие к фенотиазинам (хлорпротиксен, флуанксол и их аналоги). Несомненным достижением явилось создание нового класса нейролептических препаратов - производных бутирофенона, к которым относятся галоперидол, спиперон, дроперидол и ряд других препаратов.  
   Согласно современной классификации все эти вещества могут быть отнесены к классическим нейролептикам, так как в целом для них характерны фармакологические и клинические свойства, присущие аминазину, а именно: психоседативное действие, антипсихотический эффект, выраженное влияние на вегетативные функции (артериальное давление, гладкую мускулатуру, терморегуляцию), способность вызывать экстрапирамидные расстройства у больных. Фармакологический спектр классических нейролептиков включает в себя такие свойства, как угнетающее влияние на поведение и условные рефлексы, антагонизм по отношению к эффектам фенамина и апоморфина, способность вызывать каталепсию (эквивалент экстрапирамидного синдрома), выраженное противорвотное действие, влияние на эндокринные функции и ряд других эффектов. Перечисленные свойства в той или иной степени отражают отдельные проявления классического нейролептического синдрома, наблюдаемого в клинике и описанного основателями клинической психофармакологии. Однако важно отметить, что ни одно из фармакологических свойств, присущих нейролептикам, не может рассматриваться в качестве эквивалента собственно антипсихотического действия, поскольку до настоящего времени не существует адекватной экспериментальной модели психоза.  
**Таблица 1. Гипотеза дофаминергической рецепторной блокады (A.Carlsson, 1963-1987 )**

**Основные положения**

* Нейролептики - блокаторы дофаминовых рецепторов Д2 типа
* в стриатуме, прилежащем ядре, коре мозга.
* Блокада этих рецепторов подавляет центральную дофаминергическую нейропередачу.
* Развивается компенсаторное увеличение скорости биосинтеза
* и метаболизма дофамина в соответствующих структурах мозга.

**Фармакология**

* Подавление возбуждающих эффектов агонистов дофаминовых
* рецепторов - апоморфина, амфетамина и др.
* Снижение двигательной гиперактивности, подавление стереотипного поведения, развитие каталепсии, угнетение условных рефлексов.
* Компенсаторное усиление импульсной активности дофаминовых
* нейронов группы А9, локализованных в черной субстанции.

**Нейрохимия**

* Блокада пост- и пресинаптических дофаминовых рецепторов.
* Активация тирозингидроксилазы, ускорение синтеза и оборота
* дофамина.
* Хроническое введение сопровождается развитием рецепторной
* гиперчувствительности, увеличением числа дофаминовых рецепторов.
* Взаимодействие с рецепторами других нейротрансмиттеров
* (норадреналина, серотонина, гистамина, ацетилхолина).

**Таблица 2. Основные свойства атипичных нейролептиков**

**Фармакология**

* Избирательность действия по отношению к мезолимбической
* и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга (в поведен- ческих 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**

* Классические нейролептики  
  На уровне клинически эффективных доз 70-80 % “занятости” Д2

дофаминовых рецепторов базальных ганглиев (как следствие - высокий риск развития ЭПС)

* Атипичные нейролептики  
  На уровне терапевтических доз “занятость” 80-90 % серотониновых рецепторов 5-НТ2 типа в корково-лимбической области (уменьшение риска развития ЭПС, благоприятный эффект на негативную

симптоматику психоза).

**Клинические данные**

* Эффективность в отношении негативной симптоматики психоза.
* Слабая выраженность или отсутствие экстрапирамидных расстройств.
* Положительное влияние на когнитивные расстройства.

Отсутствие гиперпролактинемии.

**Таблица 3. Характеристики рецепторного аффинитета атипичных нейролептиков и галоперидола**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип рецептора | Клозапин | Оланзапин | Ремоксиприд | Рисперидон | Галоперидол |
| Дофаминовый | | | | | |
| D1 | 85 | 31 | нет | 75 | 10 |
| D2L | 60 | 11 | 125 | 1,5 | 0,5 |
| D2S | 35 | 11 | 54 | 1,5 | 0,5 |
| D3 | 300 | - | нет | 6,7 | 2,0 |
| D4 | 9 | 27 | нет | - | 2,0 |
| D5 | 35 | - | - | - | 27 |
| Серотониновый | | | | | |
| 5-HT1A | 875 | нет | нет | 16 | нет |
| 5-HT2A | 8 | 5 | нет | 0,6 | 74 |
| 5-HT2C | 12 | 23 | нет | 16 | нет |
| 5-HT3 | 170 | 140 | нет | нет | нет |
| 5-HT6 | 4 | 2,5 | нет | 425 | нет |
| 5-HT7 | 6,3 | 104 | нет | 1,4 | 263 |
| Холинергический | | | | | |
| M1 | 1,8 | 1,9 | нет | нет | нет |
| M2 | 21 | 18 | нет | нет | нет |
| M3 | 13 | 25 | нет | нет | нет |
| M4 | 12 | 13 | нет | нет | нет |
| M5 | 3,7 | - | нет | нет | нет |
| Адренергический | | | | | |
| 1 | 7 | 19 | нет | 2 | 46 |
| 2 | 8 | 280 | нет | 3 | 360 |
| 1 | нет | нет | нет | нет | нет |
| Прочие | | | | | |
| Гистаминовый1 | 6 | 7 | нет | 155 | нет |
| Сигма | нет | - | 60 | - | 5 |

   В связи с этим предпринимались неоднократные попытки найти корреляционные зависимости между активностью нейролептиков, оцениваемую в тех или иных экспериментальных тестах, и средними клинически эффективными дозами. Высокая степень корреляции была обнаружена в наших исследованиях, где большой ряд нейролептиков оценивался по их антагонизму с возбуждающим эффектом фенамина (К.С.Раевский, 1976). Позднее с использованием методологии радиолигандного связывания in vitro была найдена хорошая корреляция между величиной Кi (константа ингибирования, отражающая способность вещества конкурировать с селективным для данного рецептора меченым лигандом, обычно 3Н-спипероном, за связывание со специфическими участками нейрональных мембран мозга) для ряда нейролептиков, с одной стороны, и антиапоморфиновым действием или средней клинически эффективной дозой тех же препаратов - с другой. Ценность найденных корреляций определяется тем, что они служат подтверждением дофаминовой гипотезы шизофрении, опирающейся на ряд известных фактов, в том числе существование “амфетаминовых” психозов, ошибочно диагностируемых как проявление шизофрении. Важными аргументами в пользу этой гипотезы явились результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, согласно которым нейролептики могут рассматриваться как антагонисты дофаминовых рецепторов мозга, о чем свидетельствуют данные радиорецепторных исследований, способность нейролептиков блокировать эффекты прямых (апоморфин) и непрямых (фенамин) агонистов дофаминовых рецепторов, каталептогенное действие нейролептиков, в основе которого лежит блокада дофаминовых рецепторов нигро-стриатной системы - предполагаемый нейрохимический механизм нейролептического экстрапирамидного синдрома. Все эти данные послужили основанием для формулирования гипотезы дофаминергической рецепторной блокады, предложенной А.Саrlsson (1963-1987), чьи исследования удостоены в этом году Нобелевской премии в области медицины. Согласно этим представлениям при действии нейролептиков, блокирующих дофаминовые рецепторы нигро-стриатной системы мозга, ответственной за регуляцию психомоторных функций, по механизму обратной связи развивается компенсаторное увеличение скорости биосинтеза и метаболизма дофамина за счет активации ключевого фермента биосинтеза катехоламинов - тирозингидроксилазы, следствием чего является накопление в мозге и спинномозговой жидкости больных двух основных 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) дофамина. Аналогичное явление имеет место при длительном введении нейролептиков животным в условиях хронического эксперимента, результатом чего является развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. Основные положения гипотезы А.Сarlsson приведены в табл. 1.   
   Гипотеза дофаминергической рецепторной блокады послужила отправной точкой для формирования стратегии направленного поиска веществ, которые обладали бы высокой степенью сродства (аффинитета) к дофаминовым рецепторам Д2 типа. Резюмируя сказанное, можно было заключить, что в основе механизма действия классических нейролептиков типа галоперидола лежит блокада дофаминовых рецепторов нигро-стриатной системы мозга, однако появление новой генерации антипсихотических препаратов - производных бензамида (сульпирид), индола (молиндон), гамма-карболина (карбидин) и в особенности дибенздиазепина (клозапин) заставило пересмотреть это положение.  
   Нейролептики II поколения по целому ряду фармакологических свойств существенно отличаются от своих предшественников. Основные черты фармакологического “спектра” атипичных нейролептиков представлены в табл. 2.  
   Главным отличием новых нейролептиков от их классических предшественников оказалось то, что они не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных расстройств (в связи с чем эти препараты и получили название атипичных), не обладают каталептогенным эффектом, не блокируют действие фенамина и апоморфина на уровне базальных ганглиев мозга, не вызывают гиперпролактинемии у больных. Наряду с этим атипичные нейролептики проявляют отчетливое антипсихотическое действие в клинике, причем их эффективность обнаруживается не только по отношению к позитивной, но также, что особенно важно, и при негативной симптоматике психозов. Имеются данные о том, что атипичные нейролептики могут оказывать благоприятное влияние на когнитивные нарушения у больных шизофренией.  
   Крупным шагом вперед в понимании механизмов действия нейролептиков явилось создание и широкое внедрение в практику клинических исследований новых методов интраскопии, в частности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), что открыло возможность прижизненной визуализации рецепторов мозга человека. Были разработаны методы, позволившие оценивать степень связывания нейролептиков с соответствующими участками мембраны нейронов мозга и тем самым судить о “рецепторном профиле” препарата, степени “занятости” рецептора в зависимости от использованной дозы и соответствующей плазменной концентрации. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, средняя терапевтическая доза типичного нейролептика (галоперидола) обеспечивает связывание 70-80 % дофаминовых рецепторов базальных ганглиев мозга, что коррелирует с высокой степенью риска возникновения экстрапирамидных расстройств. В противоположность этому применение атипичных нейролептиков (клозапина) сопровождается преимущественным связыванием препарата с серотониновыми рецепторами 5-НТ2 типа, чему соответствует низкая вероятность развития побочного экстрапирамидного эффекта.  
   Таким образом, на основе представлений о множественности рецепторов нейротрансмиттеров мозга (дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина и др.), их молекулярной и функциональной гетерогенности возникло и получило успешное развитие новое, молекулярно-биологическое 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 понятие “антипсихотические” (в американской литературе “антишизофренические”) вещества.  
   Идеология поиска “идеального” нейролептика стала строиться на основе представления о необходимости сочетания в его фармакологическом и рецепторном профиле высокого сродства к дофаминовым рецепторам Д2 типа (по существу, к этому подсемейству относятся также Д3 и Д4 подтипы, к которым атипичные нейролептики проявляют высокое сродство) и одновременно к серотониновым рецепторам 5-HT2 типа. Исследования показали, что связывание с дофаминовым рецептором Д1 подтипа, широко представленным в области базальных ганглиев мозга, не является обязательным условием проявления антипсихотического действия, специально созданный селективный блокатор этого рецептора в клинике психозов оказался неэффективным.  
   Результатом развития нового направления явилось создание и введение в практику III поколения антипсихотических препаратов, к которым можно отнести рисперидон, раклоприд, ремоксиприд, оланзапин и кветиапин. Все они, как и их предшественники (клозапин и др.), могут быть с некоторыми оговорками отнесены к атипичным антипсихотическим препаратам. Высокая фармакологическая активность, как и клиническая эффективность при лечении психозов, для препаратов этой группы продемонстрирована достаточно убедительно. С позиций современного понимания механизмов действия этих веществ несомненный интерес представляет сравнительная характеристика их рецепторного профиля, т.е. сочетания аффинитета к тем или другим нейротрансмиттерным рецепторам мозга (табл. 3). С целью сравнения здесь же представлены рецепторные характеристики галоперидола. Нетрудно заметить, что для последнего в отличие от атипичных нейролептиков характерно очень высокое сродство к дофаминовым рецепторам Д2 типа, включая все их разновидности, и относительно слабое сродство к серотониновым рецепторам 5-HT2. Важное значение для психофармакологического профиля галоперидола имеет, по-видимому, его способность связываться с адренорецепторами типа 1, а возможно, и с “сигма” участком рецепторно-канального комплекса глутаматного рецептора NMDA-типа. Для атипичных нейролептиков, как видно из представленных данных, характерен иной профиль рецепторного связывания.  
    Сходным между собой профилем обладают клозапин и оланзапин, что определяется близостью их химической структуры. Оба препарата имеют высокое сродство к Д2 (клозапин также к Д4) подтипу дофаминовых рецепторов и одновременно к 5-HT2A и 5-HT6 подтипам рецепторов серотонина. Отметим, что сродство к 1-адренорецепторам здесь также присутствует (в этом сходство с галоперидолом), имеется и способность связываться с рецептором гистамина типа H1, хотя функциональный смысл этой характеристики остается неясным. Предполагается, что важную роль может играть связывание с холинергическими рецепторами мускаринового типа, так как это свойство обеспечивает центральный холиноблокирующий эффект. Рецепторный профиль рисперидона, нейролептика, получившего в последнее время большую известность, прямо противоположен профилю галоперидола, здесь обращает на себя внимание очень высокое сродство к серотониновым рецепторам 5-HT2A типа при сохранении практически такого же уровня активности по отношению к Д2 дофаминовым рецепторам. Возможность воздействия на адренергические системы организма следует из высокого сродства к 1 и 2-адренорецепторам, в чем можно видеть сходство с клозапином и отчасти оланзапином. Примером препарата с узким рецепторным профилем может служить производное бензамида рисперидон (сродство только к Д2-рецепторам дофамина).   
   В заключение следует отметить, что атипичные нейролептики последней генерации представляют собой новую группу психофармакотерапевтических средств, созданных на основе фундаментальных исследований и обладающих оригинальным спектром фармакологической активности, который сочетает в себе высокий аффинитет к определенным подтипам рецепторов дофамина и серотонина наряду со способностью блокировать 1-адренорецепторы мозга. Тем самым подтверждается справедливость представления, согласно которому эффективный нейролептик должен обладать широким “мультирецепторным” спектром центрального действия, в основе которого лежит способность блокировать рецепторы не только дофаминергических, но и ряда других нейротрансмиттерных систем мозга.

## Статья К.С. Раевского