

УДК: 615.214: 616.89

Антипсихотики: от первого к третьему поколению

©2020. Н.Н. Петрова¹, А.Г. Софронов²¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: petrova_nn@mail.ru

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 16.12.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Обзор посвящен сравнительному анализу антипсихотиков трех поколений. При написании обзора проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Medline, Elsevier, использован простой фильтр по ключевым словам. Рассматриваются фармакологические и клинические вопросы антипсихотической терапии, раскрываются механизмы действия антипсихотиков разных поколений. Обсуждаются современные тенденции в развитии подходов к терапии шизофрении, раскрывается понятие «атипичности» антипсихотиков. Представлен сравнительный анализ показаний к применению, переносимости (безопасности применения) и эффективности различных антипсихотических препаратов с акцентом на воздействии на негативную (первичную, персистирующую) симптоматику. Приводится положенная в основу новых подходов к терапии шизофрении гипотеза, основанная на воздействии на дофаминовые ауторецепторы, состоящие из высокой плотности D_2 - и низкой плотности D_3 -рецепторов. Показано, что антипсихотики третьей генерации открывают новые возможности в терапии психозов в рамках персонализированного подхода в психиатрии с достижением функционального выздоровления пациентов. Дается характеристика препаратам – представителям третьего поколения антипсихотиков: арипипразолу и карипразину. Подчеркивается уникальность карипразина как единственного препарата, который ингибирует D_3 -рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов с шизофренией. Приводятся данные доказательных исследований эффективности карипразина в терапии негативных, в том числе преобладающих негативных симптомов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики; механизмы; эффективность; третья генерация; D_3 -рецепторы; частичные агонисты дофаминовых рецепторов; шизофрения; негативные симптомы; карипразин

DOI: 10.17816/phf55260/2713-153X-2020-4-2-82-89

СОКРАЩЕНИЯ:

ЭПС – экстрапирамидный синдром;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс различных видов терапии при шизофрении дал толчок к развитию нескольких фармакологических моделей для изучения нейрорецепторных мишеней антипсихотиков и их связи со специфическими симптомами шизофрении и побочными эффектами терапии. Доминирующей является дофаминовая гипотеза – модель, сфокусированная на дисбалансе дофаминергической активности.

В соответствии с этой гипотезой, гиперактивность мезолимбических дофаминергических путей связана с развитием психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, в то время как гипоактивность – с негативными и когнитивными симптомами. Антипсихотики снижают дофаминергическую активность как в мезолимбической области, так и в других дофаминергических структурах, где изначально избытка дофамина не существует, что вызывает развитие экстрапирамидных побочных явлений и гиперпролактинемии.

Считается, что в патогенезе шизофрении, кроме дофамина, принимают участие и другие нейротрансмиттеры, включая серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, глутамат, норадреналин, ацетилхолин и различные нейрорепептиды. Роль и значение этих нейромедиаторов недостаточно ясны. Однако, как показывают нейрофизиологические исследования, проведенные на разных этапах течения заболевания, при манифестации болезни наблюдаются множественные нейрохимические аномалии.

Первый антипсихотический препарат – хлорпромазин – обнаружил во время его первоначального применения для усиления наркоза при хирургических вмешательствах способность редуцировать галлюцинации и бред и оказывать успокаивающее действие. Благодаря этим эффектам антипсихотические препараты вначале назывались «большими транквилизаторами».

Основной предполагаемый механизм действия антипсихотиков первой генерации (традиционных, типичных) заключается в том, что они блокируют дофаминовые D₂-рецепторы. Следствие воздействия на базальные ганглии – развитие экстрапирамидного синдрома. С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что имеется узкий диапазон дозирования («терапевтическое окно»), в пределах которого возможно достижение антипсихотической эффективности типичных антипсихотиков без развития ЭПС. Дозы ниже порогового показателя связывания D₂-рецепторов (занятость приблизительно 60% D₂-рецепторов) клинически неэффективны при шизофрении. Дозы, которые повышают занятость D₂-рецепторов до 70% и выше, вызывают ЭПС.

Действие антипсихотиков первой генерации обычно начинается с противотревожного эффекта с последующей редукцией позитивных симптомов. В сравнении с плацебо, эти препараты при длительном применении на 80% снижают частоту рецидивов, но это свойство утрачивается при использовании низких доз. Кроме того, антипсихотики первой генерации эффективны преимущественно в отношении позитивной симптоматики, могут усугублять негативные, когнитивные и депрессивные симптомы, а многие большие недостаточно отвечают на лечение этими препаратами. Наиболее распространенными побочными эффектами при терапии типичными антипсихотиками являются острая дистония, акатазия и паркинсонизм. Поздняя дискинезия наблюдается у 5% больных ежегодно в первые пять лет лечения типичными антипсихотиками, с повышением этого показателя до 50%

среди лиц старшего возраста (атипичные антипсихотики вызывают позднюю дискинезию примерно в десять раз реже). Традиционные антипсихотики рекомендованы для купирования психомоторного возбуждения, если только больной раньше не был резистентен к этим препаратам или не обнаруживал серьезных экстрапирамидных побочных эффектов [1].

Современные тенденции в развитии новых подходов к терапии шизофрении [2]:

1. Создание новых фармакологических препаратов.
2. Дальнейшее развитие психотерапии.
3. Разработка новых методов физических воздействий типа транскраниальной магнитной стимуляции.
4. Улучшение качества психиатрической помощи путем внедрения алгоритмов (руководств) и развитие более эффективных моделей.
5. Развитие ранних персонализированных вмешательств.

1. Влияние антипсихотиков на негативные симптомы

Регуляторные органы здравоохранения Европы и США считают, что при психических расстройствах важной мишенью для терапевтического вмешательства и разработки новых лекарственных средств являются негативные симптомы. Первичные и стойкие негативные симптомы (уплощенный аффект, ангедония, абулия, асоциальность и алогия) являются ключевой особенностью шизофрении. Они связаны с существенными нарушениями функционирования, и пациенты с такими симптомами составляют отдельную клиническую субпопуляцию. Считается, что негативные симптомы, сохраняющиеся в периоды стабилизации заболевания, лишь в очень незначительной степени купируются антипсихотическими препаратами [3, 4].

Только редкие исследования были направлены на оценку влияния антипсихотиков на негативные симптомы как основной критерий исходов лечения. Антипсихотики второй генерации в мета-анализе Möller с соавт. (2015) не обнаружили хорошей эффективности в отношении негативных симптомов, хотя некоторые препараты продемонстрировали лучшую эффективность, чем антипсихотики первой генерации. Причем некоторые из последних также показали возможность воздействия на негативную симптоматику. Большинство антипсихотиков (амисульприд, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipрасидон) превосходили плацебо в терапии негативных симптомов, а амисульприд и zipрасидон продемонстрировали наибольшую величину эффекта [5].

Мета-анализ Smith, Leucht и Davis (2018) позволил сделать предположение, что антипсихотики не равнозначны по эффективности. Клозапин (размер эффекта 0.88 vs. плацебо), амисульприд (0.6 vs. плацебо), оланзапин (0.59 vs. плацебо), рисперидон (0.56 vs. плацебо) показали небольшие, но статистически значимые различия по сравнению с некоторыми другими антипсихотиками (0.33–0.50). Амисульприд (0.47 vs. плацебо) и карипразин (размер эффекта в одном исследовании в сравнении с рисперидоном 0.29) демонстрируют достоверно большую эффективность по сравнению с другими антипсихотиками в терапии первичных негативных симптомов. С точки зрения побочных эффектов, клозапин и оланзапин дают наибольший риск прибавки веса, сертиндол и амисульприд оказывают наибольшее влияние на интервал QT. Повышение пролактина в большей степени оказалось свойственно палиперидону, рисперидону и амисульприду.

Отмечено, что адьювантная терапия антидепрессантами может улучшить ответ у пациентов с шизофренией с тяжелыми депрессивными или негативными симптомами. У пациентов с множественными эпизодами шизофрении, с отсутствием терапевтического ответа на адекватные дозы препарата и длительность курса терапии перевод на антипсихотик с другим рецепторным профилем может улучшить терапевтический ответ, хотя доказательства целесообразности такой тактики ограниченные. У пациентов с первым эпизодом недавние исследования замены антипсихотика на антипсихотик с другим рецепторным профилем через четыре недели не выявили эффекта. Мало свидетельств в пользу целесообразности применения доз выше терапевтических, за исключением особых обстоятельств. Исследователи сделали вывод, что антипсихотики не равны по тяжести различных побочных эффектов и по ряду показателей клинической эффективности [6].

Антипсихотики второй генерации считаются предпочтительными для пациентов с доминирующими негативными симптомами, так как ассоциированы с меньшим когнитивным повреждением и лучшим функциональным исходом по сравнению с антипсихотиками первой генерации [7]. В этих случаях оправдана замена антипсихотика первого поколения на антипсихотик второго поколения.

Следует отметить методологические трудности большинства исследований, которые продолжались не более 12 недель и были гетерогенными по отношению к фазе болезни (острая и хроническая шизофрения).

Существует мало исследований отдельных атипичных антипсихотиков с анализом их влияния на преобладающие персистирующие негативные симптомы. Чаще оценивают эффективность терапии, дополнительной к антипсихотической, как правило, с применением современных антидепрессантов. Несколько исследований небольшого объема рассмотрели адьювантную глутаматергическую терапию (аминоацидный глицин и d-серин), а также новые фармакологические агенты.

В большинстве исследований эффективности антипсихотиков их сравнивают с плацебо или другими антипсихотиками, как правило, в течение 6–12 недель, на примере острых пациентов, у которых негативные симптомы улучшаются по мере нивелирования позитивных симптомов. В таких исследованиях трудно определить, связан ли эффект терапии в отношении негативной симптоматики с влиянием на первичные или вторичные негативные симптомы [8].

В рамках мета-анализа плацебо-контролируемых исследований на примере 1714 пациентов было проведено сравнение восьми антипсихотиков (арипипразол, галоперидол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, риперидон, zipрасидон, молиндон) в терапии позитивной и негативной симптоматики на ранней стадии шизофрении. Все препараты продемонстрировали эффективность в редукации общего балла PANSS по сравнению с плацебо. Однако только три препарата (молиндон, оланзапин и риперидон) были связаны со статистически значимой по сравнению с плацебо редукацией общего балла PANSS на 6-й неделе. Галоперидол, оланзапин и риперидон продемонстрировали статистически достоверное снижение по шкале позитивных симптомов PANSS vs плацебо, однако значимого снижения по шкале негативных симптомов не было выявлено. Препараты различались по показателям приверженности терапии и набора веса, что подчеркива-

ет необходимость соотносить эффективность и профиль побочных эффектов при выборе антипсихотика [9].

Есть данные мета-анализа эффективности антипсихотиков второго поколения при лечении негативной симптоматики, свидетельствующие о наибольшей эффективности оланзапина. Однако было подчеркнуто, что этот эффект особенно заметен, если рассматривать сочетанное воздействие препарата на негативную и позитивную симптоматику. В качестве препарата первого выбора при доминирующей негативной симптоматике был предложен амисульприд, в качестве терапии второй линии – оланзапин и арипипразол [10].

Мета-анализ, включавший 150 двойных слепых исследований, сравнивавших антипсихотики первой и второй генерации, с привлечением 21533 участников, показал, что четыре препарата второго поколения (амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон) были более эффективны, чем традиционные антипсихотики в терапии и позитивных, и негативных симптомов. Остальные пять (арипипразол, кветиапин, сертиндол, zipрасидон и зотепин) не отличались по эффективности от первого поколения даже в отношении негативной симптоматики. Servert с соавт. [11] высказали мнение, что улучшение негативной симптоматики зависит от улучшения позитивных симптомов. Тем не менее, размер эффекта для коррекции негативных симптомов часто был больше, чем для позитивных, что может свидетельствовать в пользу прямого влияния антипсихотиков современной генерации на негативную симптоматику. Комбинация антипсихотиков и антидепрессантов также улучшала негативные симптомы, хотя остается неясным, является ли этот результат следствием влияния на первичную негативную симптоматику. Также неясны механизмы этого влияния.

Полагают, что карипразин должен быть препаратом выбора для преобладающих негативных симптомов. Последующие стратегии могут включать амисульприд, оланзапин или кветиапин, а также дополнительное применение антидепрессантов [11].

Эффективность отдельных антипсихотиков второго поколения в отношении депрессии, как правило, не учитывается при анализе влияния препаратов на негативные симптомы. Например, рисперидон не имеет преимуществ по сравнению с антипсихотиками первой генерации, в то время как арипипразол и кветиапин отличаются в лучшую сторону в плане коррекции депрессивных симптомов в структуре шизофрении. Перекрестное воздействие на депрессивную и негативную симптоматику в исследованиях часто не разделялось, что мешало обеспечить дифференцированную оценку эффекта препарата в отношении негативных симптомов и депрессии [12].

Эффективность амисульприда в отношении негативных симптомов может быть объяснена с позиции гипотезы гиподофаминергии в префронтальной коре как патофизиологического механизма негативных симптомов. В низких дозировках амисульприд (целевые дозы в исследованиях, включенных в мета-анализ, колебались от 50 до 300 мг/сут) связываются с пресинаптическими рецепторами во фронтальной коре, повышая трансмиссию дофамина в этой области [13]. При этом амисульприд демонстрирует выраженный эффект в отношении депрессивных симптомов. Это позволяет предполагать, что препарат оказывает влияние скорее на вторичные (депрессивные), чем на первичные негативные симптомы [14].

Два небольших исследования продемонстрировали эффективную терапию негативных симптомов, независимую от вторичных эффектов. В одном (n=35) оланзапин оказался эффективнее галоперидола, при том что не было найдено различий в воздействии на депрессивные или позитивные симптомы [15]. Второе исследование (n=44) выявило, что кветиапин эффективнее рисперидона в отношении негативных симптомов, но не в отношении позитивных [14].

Карипразин оказался более эффективным, чем рисперидон, у 460 пациентов с преобладающими негативными симптомами [16]. Кроме того, препарат вызывает заметно большее улучшение личностного и социального функционирования, обеспечивает дополнительные качественные годы жизни при отсутствии различий в экстрапирамидных побочных эффектах этих препаратов [17].

В период с 27 мая 2013 года по 17 ноября 2014 года было обследовано 533 пациента и рандомизирован 461 пациент (86%) (230 в группе карипразина и 231 – рисперидона). Средние суточные дозы составляли 2–4 мг для карипразина и 3–8 мг для рисперидона. Побочные эффекты (например, бессонница, акатизия, головная боль, тревога), усиление симптоматики шизофрении наблюдались у 54% пациентов, получавших лечение карипразином, и 57% пациентов, получавших рисперидон. Использование карипразина привело к большему изменению показателя PANSS-FSNS (Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms) к 26-й неделе, чем для рисперидона (-8,90 балла для карипразина против -7,44 баллов для рисперидона; размер эффекта 0,31). Результаты подтверждают эффективность карипразина в лечении преобладающих негативных симптомов шизофрении [17].

Атипичные антипсихотики объединялись на основании фармакологической серотонин 5-HT₂/дофамин D₂ гипотезы Meltzer и Nash [18], в соответствии с которой терапевтическая эффективность антипсихотиков второго поколения обусловлена их действием на рецепторы 5-HT_{2a}, а именно коэффициентом, отражающим отношение 5-HT_{2a}-аффинитета к D₂-аффинитету. Препараты, имеющие сильный антагонизм в отношении 5-HT_{2a}-рецепторов (например, сертиндол, оланзапин, арипипразол, кветиапин, клозапин), называются дофамино-серотониновыми антагонистами. Предполагается, что блокада 5-HT_{2a}-рецепторов в мезокортикальных структурах опосредованно способствует увеличению содержания дофамина в префронтальной коре, что может лежать в основе антинегативного и прокогнитивного эффектов.

Однако на основании гипотезы Meltzer и Nash [18] современные антипсихотики не могут быть объединены в одну группу. Азенапин, клозапин, луразидон, оланзапин, илоперидон, палиперидон, рисперидон, сертиндол, zipрасидона и зотепин можно разделить на серотонин 5-HT₂/дофамин D₂ антагонистов, но это не относится к амисульприду и сульпириду.

Carug и Seeman [19] предположили, что «атипичность» антипсихотиков обусловлена тем, что они связываются с постсинаптическими D₂-рецепторами с относительно низким аффинитетом и высокой скоростью диссоциации [19], т. е. они оккупируют D₂-рецепторы достаточно долго для достижения антипсихотического эффекта, но недостаточно для развития побочных эф-

фектов в виде ЭПС, гиперпролактинемии или вторичной негативной симптоматики.

Быстрая диссоциация с D₂-рецепторами отчасти является предиктором низкого риска ЭПС, однако маловероятно, что этот феномен может полностью объяснить факт «атипичности». Например, оланзапин, рисперидон и zipрасидон имеют высокий аффинитет к D₂-рецепторам и низкую скорость диссоциации.

2. Антипсихотики третьего поколения

У ряда антипсихотических препаратов (арипипразола и, возможно, амисульприда) дофаминергический эффект условно располагается в спектре «прямой D₂-агонизм – обратный D₂-агонизм». Эта особенность позволила выделить соответствующие препараты в новую группу антипсихотиков, обозначаемых как «частичные агонисты дофаминовых рецепторов», в которую входят арипипразол и карипразин.

Предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне. При переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают дофаминергическую трансмиссию за счет блокады D₂-рецепторов, ослабляя проявления психоза. При его дефиците (в префронтальных корковых зонах) – стимулируют за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что может проявляться ослаблением апато-абулической симптоматики и улучшением в когнитивной сфере. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этой группы препаратов для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Данные особенности позволили выделить частичные агонисты дофаминовых рецепторов в группу антипсихотиков третьего поколения.

На рис. 1 схематично представлен спектр D₂-активности антипсихотиков третьего поколения. В левой части спектра (обратные агонисты или чистые антагонисты) располагаются традиционные нейролептики с выраженным антидофаминергическим эффектом (в частности, галоперидол). В правой части спектра расположены прямые дофаминовые агонисты (экспериментальные препараты прамипексол и ОРС-4392, не прошедшие клинические испытания ввиду своей психотомиметической и выраженной дезингибрующей активности). Ближе к центру в правой части спектра располагаются антипсихотики арипипразол, карипразин и бифепрунокс, являющиеся частичными дофаминовыми агонистами [20].

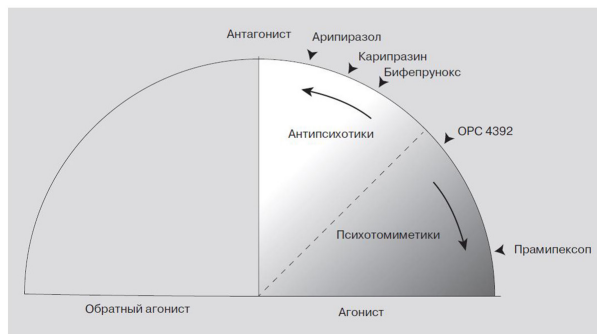


Рис. 1. Спектр действия в группе антипсихотиков третьего поколения [20, 21]
 Fig. 1. Action spectrum in the group of third-generation antipsychotics [20, 21]

Хотя антагонизм D₂-рецепторов был принят как способ контроля позитивных симптомов шизофрении, новая гипотеза, разработанная в конце 1970-х годов, стала включать воздействие на дофаминовые ауторецепторы, состоящие из высокой плотности D₂- и низкой плотности D₃-рецепторов. При активации они вызывают как уменьшение синтеза, так и высвобождение дофамина. Поведенческая реакция на препарат, являющийся полным D₂-агонистом, обычно двухфазная: торможение при применении малых доз препарата (результат стимуляции ауторецепторов) и стимуляция при более высоких дозах (прямая постсинаптическая активация). Одним из основных механизмов, объясняющих этот двухфазный эффект, является большой пресинаптический D₂-подобный рецепторный запас. Согласно фармакологической теории, частичный агонист должен быть намного более эффективным при активации пресинаптических рецепторов, когда есть высокий рецепторный запас.

Данные доклинических исследований с применением наиболее валидных животных моделей шизофрении свидетельствуют о том, что «атипичность» современных антипсихотиков связана не только с их антагонизмом в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов, но и, возможно даже в большей степени, определяется их способностью выступать в роли прямых агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов и мощных антагонистов/обратных агонистов 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ серотониновых и α₂ адренергических рецепторов. Показана роль данных рецепторов в регуляции префронтального уровня дофамина и норадреналина, что, в свою очередь, имеет критическое значение при регуляции когнитивных функций, мотивации и настроения.

Различия в фармакологической активности лекарственных средств могут носить более глубокий характер с учетом особенностей воздействия на уровне вторичных посредников. Существование множества активных конформаций рецептора, сопряженных с активацией различных G-белков и β-аррестинов, определяет возможность дифференцированной регуляции лигандами независимых внутриклеточных каскадов. При этом лиганды могут различаться по степени внутренней эффективности (E_{max}) в отношении каждого конкретного пути внутриклеточной передачи сигнала.

Приведенные данные, свидетельствующие о сложности и многоуровневости взаимодействия фармакологических агентов с центральной нервной системой, дают основание полагать, что более глубокое понимание механизма действия применяемых в клинической практике препаратов будет способствовать выявлению клинических коррелятов модуляции активности отдельно взятых рецепторов и внутриклеточных каскадов, индивидуализации терапии и в будущем приведет к созданию лекарственных средств с улучшенной переносимостью и эффективностью [22].

2.1. Арипипразол

Ribeiro и соавт. [23] обобщили результаты анализа систематических обзоров по арипипразолу и показали, что препарат проявлял сходную эффективность с антипсихотиками первого и второго поколения (за исключением оланзапина и амисульприда) при меньшей частоте нежелательных явлений. Механизм действия арипипразола связывают или с D₂-парциальным агонизмом, или D₂-функциональной селективностью. Хотя гипотеза парциального агонизма арипипразола принята более широко, есть точка зрения, что гипотеза D₂-функциональной селективности может объединить все данные об арипипразоле, а также позволяет объяснить действие новых соединений, которые не являются чистыми антагонистами D₂-рецепторов [24].

Функциональная селективность свойственна препаратам, которые вызывают различную передачу сигналов через один рецептор (например, полный агонист на одном пути и антагонист на втором). Этот механизм рассматривается как чрезвычайно важный для больных шизофренией. Последние исследования позволяют предполагать, что, возможно, существуют различия в функциональной селективности (преимущественной активации тех или иных внутриклеточных сигнальных каскадов) в соматосенсорной коре между теми 5-HT_{2A}-агонистами, которые вызывают типичные для галлюциногенов поведенческие эффекты (в частности, кивание головой) у мышей, и теми, которые таких эффектов не вызывают, как, например, лизурид. При этом интересно отметить, что те 5-HT_{2A}-агонисты, которые не вызывают у мышей этих типичных для галлюциногенов поведенческих эффектов, также не являются галлюциногенными у человека даже в высоких дозах, несмотря на то что являются весьма активными, высокопотентными 5-HT_{2A}-агонистами [25, 26].

2.2. Карипразин

Карипразин обладает частичным агонизмом к D₂- и D₃-рецепторам с преимущественным воздействием на последние. Являясь частичным агонистом D₂-рецепторов, он в этом отношении близок к арипипразолу, однако высокое сродство к D₃-рецепторам (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков, включая оланзапин и рисперидон), в значительной степени превосходящее влияние на D₂-рецепторы, делает профиль его рецепторной активности уникальным. Уникальность рецепторного профиля карипразина состоит также в том, что он является единственным препаратом, который ингибирует D₃-рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов с шизофренией [27]. Кроме того, карипразин – частичный агонист серотониновых 5HT_{1A} рецепторов, антагонист 5HT_{2B} и 5HT_{2A} рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов. Эти свойства объясняют эффективность препарата в терапии негативных симптомов, что подтверждают данные нового наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. На 28-м конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА, 4–7 июля 2020 года) были представлены новые данные по эффективности карипразина в лечении негативных симптомов шизофрении. В ходе наблюдательного исследования в амбулаторной психиатрической сети было подтверждено положительное влияние карипразина на негативные симптомы у пациентов, для которых прежняя терапия оказалась неэффективной. При этом был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата. Влияние карипразина на изменение сердечного ритма и интервал QT было минимальным, сопоставимым с приемом плацебо [28].

На конгрессе ЕРА (2020) также были представлены результаты ретроспективного сравнительного анализа применения карипразина и рисперидона в лечении шизофрении. Препараты показали сопоставимую эффективность в отношении купирования общих симптомов обострения шизофрении, но только первый продемонстрировал положительное воздействие на терапию первичных негативных симптомов у пациентов, находящихся в острой фазе заболевания. Карипразин показал также большую эффективность при лечении пациентов с преобладающими негативными симптомами шизофрении [29].

В настоящее время карипразин справедливо относят к антипсихотикам третьего поколения с эффективностью в отношении первичных негативных симптомов [30], с возможностью терапии не только шизофрении, но и биполярного аффективного расстройства [31]. О безопасности препарата

свидетельствует его хорошая переносимость у пациентов подросткового и старшего возраста [32]. Инновационные характеристики карипразина позволяют обеспечить стабильную качественную ремиссию шизофрении [33].

ВЫВОДЫ

Таким образом, антипсихотики разных поколений имеют различия по многим параметрам (фармакокинетическим, химическим, механизму действия и т. д.) и не являются гомогенной группой препаратов. Новая генера-

ция антипсихотиков, в отличие препаратов первого поколения, создание которых в значительной степени носило эмпирический характер, основана на результатах биохимических, нейрофизиологических исследований функционирования головного мозга. Антипсихотики третьей генерации открывают новые возможности в терапии психозов в рамках персонализированного подхода в психиатрии, обеспечивая не только достижение качественной ремиссии заболевания, но и перспективу функционального выздоровления пациентов [34–37].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones PB, Buckley PF. Schizophrenia. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006: 167.
2. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015; 69: 661-73. DOI: 10.1111/pcn.12322.
3. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 2007; 33: 1013-22. DOI: 10.1093/schbul/sbl057.
4. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res*. 2013; 150: 346-52. DOI: 10.1016/j.schres.2013.07.026.
5. Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265 (7): 567-78. DOI: 10.1007/s00406-015-0596-y.
6. Smith RC, Leucht S, Davis JM. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2019; 236: 545-59. DOI: 10.1007/s00213-018-5133-z.
7. Solmi M, Murrù A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 757-77. DOI: 10.2147/TCRM.S11732.1
8. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry*. 2004; 19 (1): 21-6. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.004.
9. Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016; 30: 27-39. DOI: 10.1007/s40263-015-0308-1.
10. Овсепян, А.А. Современные проблемы диагностики и терапии негативных и когнитивных симптомов и исходные состояния при шизофрении / А.А. Овсепян, П.В. Алфимов, Т.С. Сюняков // Психиатрия. – 2013. – Вып. 3. – №59. – С. 71–76.
11. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; 15: 1525-35. DOI: 10.2147/NDT.S201726.
12. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9657): 31-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
13. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7 (1): S15–S20. DOI: 10.1017/S1461145704004109.
14. Riedel M, Müller N, Strassnig M, et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(6): 432-37. DOI: 10.1007/s00406-005-0622-6.
15. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (3): 368-79. DOI: 10.4088/JCP.v68n0303.
16. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10074):1103-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0.
17. Németh B, Molnár A, Akehurst R, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res*. 2017; 6 (8): 639-48. DOI: 10.2217/cer-2017-0024.
18. Meltzer H, Nash F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev*. 1991; 43 (4): 587-604.
19. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 360-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.3.360.
20. Мосолов, С.Н. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков / С.Н. Мосолов, П.В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №1. – С. 2–19.
21. Kim DH, Stahl SM. Antipsychotic Drug Development. In: Swerdlow NR, editor. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Berlin: Springer_Verlag Berlin Heidelberg; 2010. DOI: 10.1007/7854_2010_47.

22. Шагиахметов, Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: больше сходств или различий? Теоретические предпосылки / Ф.Ш. Шагиахметов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – №2. – С. 4–9.
23. Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB, et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 74 (10): 1215-33. DOI: 10.1007/s00228-018-2498-1.
24. Richard B. Mailman and Vishakantha Murthy Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16 (5): 488-501. DOI: 10.2174/138161210790361461.
25. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, et al. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron journal.* 2007; 53(3): 439-52. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.008.
26. Cussac D, Boutet-Robinet E, Ailhaud MC, et al. Agonist-directed trafficking of signalling at serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C}-VSV receptors mediated Gq/11 activation and calcium mobilisation in CHO cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 594 (1-3): 32-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.07.040.
27. Шмуклер, А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – №2. – С. 72–75.
28. Cariprazine Significantly Improved Negative Symptoms of Schizophrenia Based on Real Life Data from a New Observational Study by Gedeon Richter Plc. *Pnewswire [Internet].* 2020. Available from: <https://www.pnewswire.com/news-releases/cariprazine-significantly-improved-negative-symptoms-of-schizophrenia-based-on-real-life-data-from-a-new-observational-study-by-gedeon-richter-plc-301089116.html>.
29. Davenport L. Cariprazine Trumps Risperidone for Negative Schizophrenia Symptoms. *Medscape Medical News [Internet].* 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/933683>.
30. Laszlovszky I, Kiss B, Barabácssy Á, et al. Cariprazine, a new type – dopamine D₂ receptor preferring – partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms. (Published in Hungarian with English abstract). *Neuropsychopharmacol Hung.* 2019; 21: 103-18.
31. Earley W, Burgess M, Rebeda L, et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry.* 2019; 176: 439-48. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824.
32. Szatmári B, Barabácssy Á, Harsányi J, et al. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 61. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00061.
33. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, et al. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: A post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. *J Clin Psychiatry.* 2019; 80 (2): 18m12495. DOI: 10.4088/JCP.18m12495.
34. Гурович, И.Я. Выздоровление при шизофрении. Концепция «recovery» / И.Я. Гурович, Е.Б. Любов, Я.А. Сторожакова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18. – №2. – С. 7–14.
35. Kato T, Kanba S. Making psychiatry a clinical neuroscience-based medicine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2019; 73 (1): 1. DOI: 10.1111/pcn.12798.
36. Perna G, Nemeroff CB. Personalized Medicine in Psychiatry: Back to the Future. *Personalized medicine in psychiatry.* 2017; 1-2: 1-84. DOI: 10.1016/j.pmip.2017.01.001.
37. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing MV, et al. Personalized medicine in psychiatry. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2017; 71 (1): 1-8. DOI: 10.1080/08039488.2016.1216163.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Николаевна Петрова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Александр Генрихович Софронов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia N. Petrova, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Alexander G. Sofronov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Antipsychotics: from first to third generation

©2020. N.N. Petrova¹, A.G. Sofronov²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

*e-mail: petrova_nn@mail.ru

Received December 01, 2020;

Revised December 16, 2020;

Accepted December 23, 2020

The review is devoted to comparative analysis of antipsychotics of three generations. When writing the review, a systematic search in the databases PubMed, Medline, Elsevier was carried out, a simple filter for keywords was used. Pharmacological and clinical issues of antipsychotic therapy were considered, the mechanisms of action of antipsychotics of different generations were revealed. Current trends in the development of approaches to the therapy of schizophrenia and the concept of “atypicality” of antipsychotics were discussed. A comparative analysis of indications for use, tolerance (safety of use) and efficacy of various antipsychotic drugs with an emphasis on the effect on negative (primary, persistent) symptoms has been conducted. The hypothesis underlying new approaches to the therapy of schizophrenia, based on the effect on dopamine autoreceptors, consisting of a high density of D₂ and low density of D₃ receptors, has been presented. It has been shown that antipsychotics of the third generation open up new possibilities in the therapy of psychosis within the framework of a personalized approach in psychiatry with the achievement of functional recovery of patients. The characteristics of the drugs – representatives of the third generation of antipsychotics – aripiprazole and cariprazine were given. The uniqueness of cariprazine as the only drug that inhibits D₃ receptors in vitro, as well as in vivo in patients with schizophrenia was emphasized. The data of evidence-based studies of the effectiveness of cariprazine in the treatment of negative, including predominant negative symptoms were presented.

KEYWORDS: antipsychotic agents; third generation; D₃ receptors; dopamine receptor partial agonist; schizophrenia; negative symptoms; cariprazine