

О роли агонистического/антагонистического действия в развитии психотропных эффектов антипсихотиков

Козловский В.Л., Костерин Д.Н., Попов М.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Резюме. Развитие психотических симптомов традиционно связывается с повышением функциональной активности эндогенной дофаминергической системы. Антипсихотический эффект существующих препаратов ассоциирован с прямой блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов. Однако прямой антагонизм «чужероден» физиологическому механизму модуляции медиаторной передачи, а блокада тормозящих рецепторов на пресинаптических окончаниях может вызывать обратный (агонистический) эффект, усиливая выброс медиатора. С другой стороны, антидофаминовый эффект может быть достигнут посредством непрямого действия — за счет истощения пресинаптических структур, что «созвучно» естественным, физиологическим механизмам подавления нейротрансмиссии. Можно полагать, что модуляция процессов пресинаптического регулирования является одним из перспективных направлений разработки антипсихотических препаратов будущих поколений.

Ключевые слова: антипсихотики, прямые и не прямые антагонисты, пре- и постсинаптические механизмы действия.

The role of agonistic/antagonistic activity in the development of psychotropic effects of antipsychotics

Kozlovskiy V.L., Kosterin D.N., Popov M.Yu.

V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

Summary. The development of psychotic symptoms is traditionally linked to the increase of the functional activity of endogenous dopaminergic system. Antipsychotic effect of existing medications is associated with direct blockade of postsynaptic dopamine receptors. However, direct antagonistic activity is «alien» to physiological mechanisms of neurotransmission modulation, and presynaptic autoreceptor blockade may produce a reverse (agonistic) effect, enhancing neurotransmitter release. On the other hand, anti-dopamine effect can be achieved by indirect antagonistic activity — by presynaptic dopamine depletion, which is consistent with the natural, physiological mechanisms of reducing neurotransmission. It can be assumed that modulation of presynaptic regulation is one of the promising directions for the development of antipsychotic drugs of future generations.

Key words: antipsychotics, direct- and indirect-acting antagonists, pre- and postsynaptic mechanisms of action.

Практически все лекарственные препараты, применяемые на сегодняшний день в психиатрии, обладают синаптотропным действием [16]. Подавляющее большинство этих препаратов вызывает изменение синаптической передачи, усиливая (агонисты) или тормозя (антагонисты) функциональную активность тех или иных эндогенных нейроактивных систем. При этом, с позиций нейробиологической оценки действия препаратов, представляется, что агонистическая активность является, по сути, естественным процессом усиления функции определенной нейромедиаторной системы [2].

Усиление функциональной активности эндогенной дофаминергической системы рассматривается, в соответствии с общепринятыми представлениями, в качестве нейрхимической основы «психотического мозга» [8, 9, 10, 15]. Подтверждением данного постулата служит действие дофаминопозитивных препаратов. Хорошо известно, что применение подобных веществ (к примеру, амфетамина) может провоцировать развитие психотической симптоматики как у пациентов с шизоф-

ренией, находящихся в ремиссии, так и у здоровых людей [6]. При этом эндогенное «гипердофаминергическое» состояние может определяться либо усилением выброса дофамина и накоплением его в синаптической щели, либо увеличением плотности распределения рецепторов на постсинаптической мембране [9, 16, 18].

Обратные (антагонистические) эффекты также могут быть опосредованы разными механизмами: уменьшением высвобождения дофамина из пресинаптического окончания или блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов. Исходя из этого, нейрхимическими мишенями экзогенных лигандов (лекарственных препаратов) могут служить как пре-, так и постсинаптические структуры. Соответственно, теоретически можно говорить о двух группах препаратов, потенциально обладающих антипсихотической активностью. К препаратам первой группы, действие которых направлено на уменьшение пресинаптического выброса катехоламинов, относятся центральные симпатолитики (резерпин, октадин) и центральные агонисты тормозных адренорецепторов (кло-

нидин, гуанфацин). Вторая группа представлена антипсихотическими средствами.

Антипсихотики, как известно, относятся к препаратам с прямым антагонистическим действием, являясь конкурентными блокаторами рецепторов (дофаминовых, серотониновых, норадреналиновых и др.) [17]. Причем антипсихотики — единственный класс психотропных препаратов прямого постсинаптического действия. Их антидофаминовый эффект определяется блокадой рецепторов в различных проекциях дофаминергических нейронов: лимбической, кортикальной, стриатной, туберо-инфундибулярной областях [16]. Все подтипы дофаминовых рецепторов относятся к классу метаболотропных (способных изменять активность нейронов за счет включения систем вторичных внутриклеточных посредников: кальциевый обмен, инозитолфосфатный цикл, реакции циклических мононуклеотидов и т.п.). Нельзя также исключать изменения эпигенетических механизмов, определяющих длительные и даже наследуемые нейрохимические изменения метаболизма.

Вместе с тем, с точки зрения динамики синаптических процессов, применение прямого антагониста должно быстро приводить к подавлению функции дофаминовой системы и отражаться на состоянии психических процессов. Однако быстрый ответ, как правило, проявляется лишь неврологической симптоматикой (экстрапирамидные симптомы) и усилением выброса пролактина. В психиатрии подобные эффекты лишь предиктивно могут рассматриваться как значимые в отношении выбора антипсихотического препарата. Основное же клиническое действие при использовании антипсихотиков (собственно антипсихотический эффект) формируется значительно медленнее — в течение нескольких недель после начала терапии.

По всей вероятности, это объясняется тем, что снижение активности дофаминергической передачи приводит к множественным перестройкам, которые затрагивают не только систему дофамина, но и других вторично зависимых медиаторных систем, участвующих в формировании нейрональных сетей. На каком-то этапе лекарственного воздействия начальный метаболизм носит характер конкурентного патологическому, что определяется быстрыми нейрохимическими реакциями на действие препаратов. Медиаторные системы, функционирующие в условиях патологии, стремятся адаптироваться к лекарственной нагрузке. Лишь значительное время спустя устанавливается состояние гомеостаза, которое поддерживает реструктурированное взаимодействие медиаторных систем, способное привести к наступлению ремиссии [3]. Ее формирование представляет собой нейрохимически гетерогенный процесс: с одной стороны, развиваются прямые фармакодинамические эффекты (блокада специфических дофаминовых рецепторов), а с другой — вторичные изменения нейрохимических процессов, затрагивающие на этапе формирования ремиссии большинство эндогенных нейроактивных систем. Тем самым, устойчивое состояние лекарственной

ремиссии можно рассматривать как специфический лекарственный нейрохимический гомеостаз.

Как известно, эндогенные механизмы усиления или торможения медиаторной активности связаны с модуляцией высвобождения передатчика посредством механизмов *“up-”* и *“down-regulation”* (положительной и отрицательной физиологической обратной связи) на уровне пресинаптических структур либо с изменением плотности/числа специфических рецепторов в эффекторных зонах на постсинапсе [16, 18]. Причем постсинаптические реакции в виде изменения плотности/числа рецепторов, очевидно, являются отражением вторичных нейрохимических процессов, которые могут продолжаться неопределенно долгое время.

Представленный механизм эндогенной модуляции дофаминергической передачи может играть важную роль в развитии побочных эффектов антипсихотиков, а также оказывать значимое влияние на эффективность терапии в зависимости от величины дозы применяемых препаратов. Фактически постсинаптическая блокада рецепторов приводит к развитию химически индуцированного феномена «денервированной структуры» (феномен Кенона-Розенблюта) [1], инициирующего реструктуризацию межнейрональных взаимодействий. При этом очевидно, что активность дофаминергических нейронов, а также ферментов синтеза катехоламинов усилится [13], за счет включения вторичных механизмов межнейрональной внутрицентральной модуляции системных процессов. Вероятно, что при таком состоянии в условиях длительного применения антипсихотиков нарушение ауторегуляции является одним из ведущих факторов развития поздней дискинезии, когда нарушения формируются в области автономной регуляции стриаталлидарной системы. Не последнюю роль в патогенезе этого расстройства могут играть и нарушения лекарственной комплаентности, приводящие к периодическим флуктуациям дофаминергической активности в нигростриатной системе. Этому же может способствовать и неадекватно проводимая терапия (например, частая смена препаратов или слишком частое изменение дозировок) [4].

В то же время в условиях сохранности эндогенных механизмов отрицательной обратной регуляции, когда усиление дофаминергической передачи связано с увеличением плотности постсинаптических рецепторов, вероятным является иное развитие событий. Пресинаптические структуры в рамках нормального функционирования всегда более чувствительны к действию эндогенных и экзогенных лигандов. При этом вполне допустимо, что дозы блокатора дофаминовых рецепторов может оказаться недостаточно для блокады постсинаптического аппарата, но достаточно для блокады пресинаптических тормозящих ауторецепторов. Итог этого процесса — увеличение выброса передатчика на фоне повышенной плотности рецепторов постсинаптической мембраны и усиление функциональной активности дофаминергической передачи, что способно привести к

обострению психотического состояния в ходе наращивания дозы.

Нет сомнений в том, что рассмотренные варианты развития нарушений регулирования эндогенных дофаминергических процессов не являются единственными. Более того, вполне вероятно, что со временем возникает смешанный вариант нарушений, формирование которого требует более продолжительного периода времени после начала терапии. Но в любом случае можно утверждать, что с точки зрения вероятности формирования лекарственной резистентности, вариант развития нарушений на уровне дизрегуляции пресинаптических структур прогностически выглядит менее благоприятным, чем вариант постсинаптической гиперчувствительности.

Классическая фармакология, выделяя препараты антагонистического действия, относит их либо к прямым (блокаторы рецепторов), либо к непрямым литикам (ингибиторы ферментов синтеза медиаторов, стимуляторы ферментов деградации). Последние, в отличие от препаратов, напрямую блокирующих рецепторы, реализуют свое действие в ходе естественного процесса развития биологического события, хотя и вызывают в результате тот же самый биологический эффект. Таким образом, назначение препаратов-антагонистов прямого и непрямого действия достигает сходных по проявлению эффектов, но развиваются они в первом случае как чужеродная «нефизиологическая» реакция, а во втором — как естественная предопределенная функция, сформированная в рамках фило- и онтогенетического развития.

Соответственно можно полагать, что прямое антагонистическое действие противоестественно биологическому функционированию медиаторных систем. В естественных условиях *in situ* не выделены эндогенные аналоги прямых антагонистов (блокаторы рецепторов, подобные, к примеру, атропину, галоперидолу, ципрогептадину и т.п.). Вероятно, именно поэтому среди веществ, вызывающих аддикции, присутствуют лишь агонисты [7].

К сожалению, на сегодняшний день в ряду антипсихотиков нет препаратов с «эндогенным» физиологическим механизмом действия (например, препаратов непрямого пресинаптического действия). На ранних этапах внедрения антипсихотических средств в качестве потенциального антипсихотика рассматривался резерпин — производное раувольфии змеиной. Первые упоминания о нем восходят к ведическим текстам, в которых «препарат» использовался в ряду веществ, применявшихся для лечения «буйных пациентов». Однако в 50-х годах прошлого столетия попытки терапии психотических нарушений с использованием резерпина постепенно сошли на нет. Во многом это было связано с тем, что дозы, применявшиеся для лечения психически больных, на порядок превышали те, что используются, например, для терапии гипертонической болезни. В результате «соматическая» переносимость препарата оказалась чрезвычайно плохой. Появившись в последующем на фармацевтическом рынке

препараты антипсихотического ряда по существу «закрыли» данное исследовательское направление. Упомянутые нами выше модуляторы пресинаптической активности катехоламинов (клонидин и другие) также не нашли применения по психиатрическим показаниям.

Фармакологи на основании «внутренней активности рецепторного комплекса» подразделяют лиганды на нейтральные/«молчащие» (препараты не обладают внутренней активностью, но занимая рецептор, препятствуют связыванию других соединений), инверсные агонисты (вызывают при блокаде прямо противоположные эффекты, например, меняют транспорт ионов или биохимические внутриклеточные процессы), а также полные и частичные агонисты (лиганды, связывание которых с рецепторами в той или иной степени воспроизводит эффекты эндогенных агонистов) [11].

Во многом сложность интерпретации фармакодинамики антипсихотиков обусловлены отсутствием информации о «внутренней активности» лиганд-рецепторного комплекса. У всех представителей группы антипсихотических средств определяется эффект блокады дофаминовых рецепторов, более или менее, оцениваемый по аффинитету связывания с определенными подтипами дофаминовых рецепторов, что позволяет определить «спектр» и «силу» дофаминергической активности. По сути, «внутренняя активность» хорошо известна лишь для арипипразола и его аналогов — частичных агонистов прямого действия, предупреждающих связывание эндогенного дофamina с рецепторами [12, 14, 19]. Однако даже для арипипразола малопонятна роль диссоциативного действия в отношении серотонинергической передачи (блокатор одних и агонист других подтипов серотониновых рецепторов) и значение этого механизма для формирования антипсихотического эффекта. Многие соединения, обладающие диссоциативным нейрхимическим действием (т.е. смешанной в отношении разных нейромедиаторных систем агонистической-антагонистической активностью), вызывают психотическое состояние (фенциклидин, кетамин, ЛСД, т.п.). К тому же, поскольку большинство антипсихотиков являются мультирецепторными антагонистами, их эффекты (особенно средств широкого спектра действия) трудно поддаются контролю, не позволяя предполагать направленность потенциальных биохимических изменений.

Таким образом, казалось бы, однородный класс антипсихотических средств фармакодинамически оказывается крайне гетерогенным [5, 17], что представляется вполне очевидным в рамках рассмотрения нейрхимических механизмов, инициируемых внутренней активностью комплекса лиганд-рецептор, замыкающихся не только на дофаминергических системах мозга. Опосредованные нейрхимические изменения затрагивают межнейрональные взаимодействия в серотонинергической, а также ГАМК- и ВАРГ-ергической системах. Вовлеченность последних двух систем здесь несомненна, поскольку они всегда задей-

ствованы в функционировании нейрональных сетей ввиду универсальности регулирования тормозящих и возбуждающих процессов в ЦНС.

Итак, антипсихотические препараты, представленные на сегодняшний день на фармацевтическом рынке, обладают прямой антагонистической активностью, являясь блокаторами постсинаптических рецепторов, что не позволяет рассматривать их действие в качестве естественного и физиологического. На взгляд авторов, очевидно, что модуляция процессов пресинаптического регулирования — это ключевой вопрос фармакологической регуляции функций высшей нерв-

ной деятельности. Именно на уровне регуляции активности пресинаптических структур смыкаются процессы межмедиаторных взаимодействий и варианты нейромодуляции/пластичности ЦНС в рамках формирования системных ответов на текущие события. Можно предполагать, что антипсихотические (как и другие психотропные) препараты будущих поколений, наряду с высокой избирательностью действия, будут отличаться направленностью на пресинаптические мишени — физиологические механизмы регулирования, а не на постсинаптические структуры.

Литература

1	Кеннон В. Повышение чувствительности денервированных структур. Закон денервации. — М.: Изд-во иностр. лит. — 1951. — 262с.	Kennon V. Increased sensitivity of denervated structures. The law of denervation. M.: Izdatel'stvo inostrannoi literatury. — 1951. — 262p. (In Rus.).
2	Козловский В.Л. «Обрывы/отмены»: эффективность и неудачи в практике преодоления лекарственной резистентности психических больных (фармакологические аспекты использования метода) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2016. — Т.18, №4. — С.38–41.	Kozlovskiy V.L. Medications "termination/withdrawal": effectiveness and failures in the clinical management of drug resistance in psychiatric patients (pharmacological aspects) // <i>Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya</i> . 2016; 18:38-41. (In Rus.).
3	Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Эволюционные аспекты психопатологии и перспективы развития психофармакологии в свете представлений о модульной организации работы мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т.116. — С.116–123.	Kozlovskiy V.L., Neznanov N.G. Evolutionary aspects of psychopathology and perspectives of psychopharmacology // <i>Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2016; 116:116-123. (In Rus.).
4	Козловский В.Л., Попов М.Ю. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. — 2004. — Т.14, № 1. — С.97–102.	Kozlovskiy V.L., Popov M.Yu. The perspectives of pathogenetic approach to pharmacotherapy of schizophrenia. <i>Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya</i> . 2004; 14:97-102. (In Rus.).
5	Попов М.Ю. Общие принципы выбора антипсихотического препарата при терапии шизофрении // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2006. — № 4. — С.4–8.	Popov M.Yu. General principles for selection of anti-psychotic medication in the treatment of schizophrenia. <i>Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva</i> . 2006; 4:4-8. (In Rus.).
6	Bramness J.G., Gundersen O.H., Guterstam J. et al. Amphetamine-induced psychosis — a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? // <i>B.M.C. Psychiatry</i> . — 2012. — Vol.12. — P.221. doi: 10.1186/1471-244X-12-221.	Bramness J.G., Gundersen O.H., Guterstam J. et al. Amphetamine-induced psychosis — a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? <i>B.M.C. Psychiatry</i> . 2012; 12: 221. doi: 10.1186/1471-244X-12-221.
7	Camí J., Farré M. Drug addiction // <i>N. Engl. J. Med.</i> — 2003. — Vol.349. — P.975–986.	Camí J., Farré M. Drug addiction. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2003; 349:975-986.
8	Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway // <i>Schizophr. Bull.</i> — 2009. — Vol.35. — P.549–562. doi: 10.1093/schbul/sbp006.	Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway. <i>Schizophr. Bull.</i> 2009; 35:549-562. doi: 10.1093/schbul/sbp006.
9	Kegeles L.S., Abi-Dargham A., Frankle W.G. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia // <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . — 2010. — Vol.67. — P.231–239. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.10.	Kegeles L.S., Abi-Dargham A., Frankle W.G. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 2010; 67:231-239. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.10.

10	Kesby J.P., Eyles D.W., McGrath J.J., Scott J.G. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience // <i>Transl. Psychiatry</i> . — 2018. — Vol.8. — P.30. doi: 10.1038/s41398-017-0071-9.	Kesby J.P., Eyles D.W., McGrath J.J., Scott J.G. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. <i>Transl. Psychiatry</i> . 2018; 8:30. doi: 10.1038/s41398-017-0071-9.
11	Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology // <i>Pharmacol. Rev.</i> — 2003. — Vol.55. — P.597–606.	Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. <i>Pharmacol. Rev.</i> 2003; 55:597-606.
12	Newman-Tancredi A., Kleven M.S. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties // <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . — 2011. — Vol. 216, N 4. — P. 451–473. doi: 10.1007/s00213-011-2247-y.	Newman-Tancredi A., Kleven M.S. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2011; 216 (4): 451-473. doi: 10.1007/s00213-011-2247-y.
13	Schelkunov E.L. Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics // <i>Nature</i> . — 1967. — Vol.214. — P.1210–1212.	Schelkunov E.L. Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics. <i>Nature</i> . 1967; 214:1210-1212.
14	Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // <i>Neuropsychopharmacology</i> . — 2003. — Vol.28. — P.1400–1411.	Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2003; 28:1400-1411.
15	Slifstein M., Abi-Dargham A. Is it Pre- or Postsynaptic? Imaging Striatal Dopamine Excess in Schizophrenia // <i>Biol. Psychiatry</i> . — 2018. — Vol.83. — P.635–637. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.02.015.	Slifstein M., Abi-Dargham A. Is it Pre- or Postsynaptic? Imaging Striatal Dopamine Excess in Schizophrenia. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2018; 83:635-637. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.02.015.
16	Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. — Cambridge University Press. — 2013. — 608p.	Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. Cambridge University Press. — 2013. 608 p.
17	Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // <i>J. Clin. Psychiatry</i> . — 2011. — Vol.72. — P.4–8. doi: 10.4088/JCP.10075su1.01.	Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 2011; 72: 4-8. doi: 10.4088/JCP.10075su1.01.
18	Von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R. Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects. — Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. — 2006. — 386p.	Von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R. Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. — 2006. 386p.
19	Wood M., Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D2 receptor partial agonist // <i>Expert Opin. Investig. Drugs</i> . — 2007. — Vol.16. — P.771–775.	Wood M., Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D2 receptor partial agonist. <i>Expert Opin. Investig. Drugs</i> . — 2007; 16:771-775.

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: kvl1958@mail.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: popovmikhail@mail.ru