

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ДОФАМИНА – НОВЫЙ КЛАСС АНТИПСИХОТИКОВ*

Дж. А. Либерман

Университет Медицинской школы Северной Каролины, США

Во введении автор отмечает, что в лечении шизофрении было сделано два основных прорыва: создание типичных нейролептиков (первое поколение антипсихотических средств), а затем антипсихотиков второго поколения – атипичных нейролептиков. Поворотным пунктом стало появление в 1952 году хлорпромазина, что дало возможность осуществлять эффективную терапию психозов. Введение в дальнейшем в клиническую практику атипичных антипсихотиков позволило сделать лечение более безопасным, однако при этом не отмечалось существенного улучшения его эффективности. Новым этапом развития антипсихотической терапии является создание так называемых частичных агонистов дофамина, типичным представителем которых является арипипразол.

Обзор патофизиологии шизофрении

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения шизофрении, патофизиология этого заболевания остается не вполне ясной. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии в этих случаях определенных генетических нарушений (47). В частности, изучается связь генных мутаций, обуславливающих нарушения в дофаминовых рецепторах (D_1 - D_5), и развития шизофрении (13). Выявлены мозговые нарушения на макро- (увеличение объема желудочков при уменьшении объема мозга – коры и гиппокампа) и микроуровнях: изменения в размерах, количестве, распределении нейронов, нейрональных связях (25). Эти отклонения в мозговой архитектонике сопровождаются нарушениями в нейротрансмиттерной системе и рецепторной активности.

Роль дофамина. Согласно дофаминовой теории шизофрении, наблюдающаяся при этом заболевании симптоматика связана с патологией дофаминергической трансмиссии в головном мозге. Эти нарушения касаются двух основных дофаминовых путей в ЦНС: мезолимбической и мезокортикальной проводящих систем. Увеличение дофаминергической трансмис-

сии в мезолимбической системе способствует развитию продуктивной симптоматики (бреда, галлюцинаций); уменьшение активности мезокортикального пути, ведущего в лобную кору, лежит в основе развития негативных (апатия, ангедония, социальная отгороженность, обеднение мыслительной деятельности) и когнитивных расстройств.

Дофаминовая теория шизофрении, выдвинутая в начале 60-х годов XX века, остается в основе современного понимания патогенеза шизофрении (9). Психостимуляторы, увеличивающие выброс дофамина (амфетамин), при повторном использовании могут провоцировать развитие психозов у здоровых и обострение у больных шизофренией (48). Предшественник дофамина леводопа также может способствовать развитию психотической симптоматики (бреда и галлюцинаций) у значительного числа пациентов с болезнью Паркинсона (69, 79). Наоборот, типичные нейролептики являются антагонистами D_2 -рецепторов, причем их клиническая эффективность коррелирует со сродством к рецепторам (68).

Посмертные исследования мозга больных шизофренией обнаруживают увеличение уровня дофамина и его метаболитов, хотя результаты в этом отношении неоднозначны (19). С помощью методов нейровизуализации показано, что у больных шизофренией по сравнению со здоровыми под влиянием нейрональной стимуляции происходит более значительный выброс дофамина в синапсы; причем этот эффект проявляется при обострении и отсутствует в случаях ремиссии (43). Эти данные, а также выявленные изменения в экспрессии генов пресинаптических протеинов (57) указывают на возможные нарушения обмена дофамина у больных шизофренией.

Результаты позитронно-эмиссионной томографии (PET) и однофотонно-эмиссионной томографии (SPECT) неоднозначны. В некоторых исследованиях показано увеличение плотности D_2 -рецепторов у большинства нелеченных больных шизофренией (80), хотя в ряде других – не обнаружены различия между пациентами и здоровым контролем (21, 22). Показано снижение D_1 -рецепторов в префронтальной коре, коррелирующее с выраженностью негативной симптоматики (61), и увеличение

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18, N 4. – P. 251–267.

уровня D₄-рецепторов в мозге больных шизофренией (70).

Хотя дофаминергическая дисфункция играет ключевую роль в патофизиологии шизофрении, считается, что другие нейротрансмиттеры также вовлечены в патогенез заболевания, являясь мишенью терапевтических воздействий.

Роль серотонина. Имеются отдельные данные о роли нарушений обмена серотонина в развитии продуктивной симптоматики (7, 23, 33, 39, 40, 49). При этом, серотонин скорее рассматривается как модулятор других нейротрансмиттерных систем (дофамини, возможно, глутаматергических), а не как первичный фактор (49). Установлены функциональные взаимоотношения дофаминовой и серотониновой систем: серотонинергическая активность в нейронах ряда областей мозга снижает дофаминергическую трансмиссию и, таким образом, модулирует активность в дофаминергических системах.

Роль других нейротрансмиттеров. Глутаматергические и ГАМК-ергические нейроны широко представлены в головном мозге и вовлечены в регулируемую активность в дофаминергических и серотонинергических проекциях коры. Имеются доказательства, что глутаматергические трансмиссионные системы могут играть роль в развитии шизофрении (24). Антагонисты NMDA глутаматергических рецепторов способствуют развитию поведенческих и когнитивных нарушений у здоровых, напоминающих наблюдаемые у больных шизофренией; у последних они вызывают ухудшение данной симптоматики. Посмертные исследования демонстрируют изменения в уровне глутаматергических рецепторов в различных областях мозга больных шизофренией, включая префронтальную кору (59).

В лимбических отделах и лобной коре пациентов обнаружено снижение ГАМК-ергических нейронов и увеличение рецепторной плотности, что указывает на возможную вовлеченность этой системы в патогенез шизофрении (4, 37, 46).

Современная антипсихотическая терапия

Все типичные и атипичные антипсихотики являются антагонистами D₂-рецепторов, что лежит в основе их влияния на продуктивную симптоматику. Современные исследования в области нейрохимии позволили выделить и другие мишени действия препаратов, в частности, серотонинергическую систему.

Типичные антипсихотики. Высокое сродство и полная антагонистическая активность в отношении D₂-рецепторов определяют клинический профиль типичных нейролептиков. Они эффективны в плане влияния на продуктивную симптоматику, но оказывают ограниченное воздействие на негативные и когнитивные нарушения при шизофрении. Это соответствует их влиянию на D₂-рецепторы: уменьшение гиперактивности в мезолимбической проводящей системе, но незначительное воздействие на мезокортикальный путь, где дофаминовая

активность уже снижена. Антагонистическое воздействие на дофаминовые рецепторы в нигростриарной области приводит к возрастанию холинергической активности и, как следствие, к экстрапирамидной симптоматике.

Дофаминовая антагонистическая активность типичных нейролептиков через тубероинфундибулярный путь также влияет на секрецию пролактина: его увеличение приводит к сексуальным дисфункциям (18).

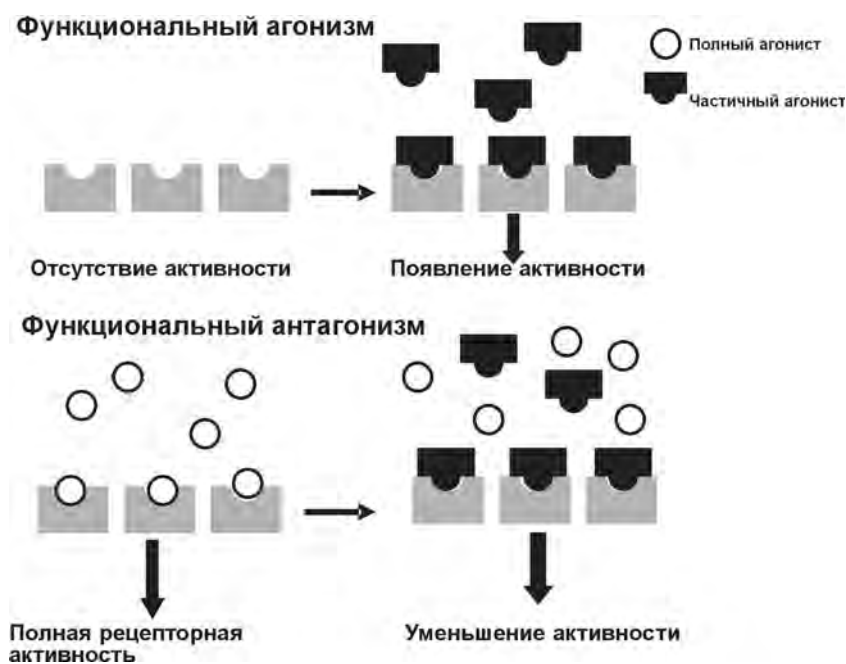
Атипичные антипсихотики так же, как и традиционные нейролептики, являются антагонистами D₂-рецепторов. Однако они обнаруживают, кроме того, высокое сродство к 5HT_{2A}-рецепторам, что, как предполагается, и лежит в основе различий препаратов этих двух классов (55). Антагонистическая активность в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов приводит к ингибированию выброса серотонина, способствуя увеличению трансмиссии дофамина (49). Однако указывается, что гипотеза, основанная на вовлечении только этих двух нейромедиаторов, не является исчерпывающей и, по-видимому, действие атипичных антипсихотиков связано также с другими нейромедиаторными системами и механизмами.

Парциальные агонисты – новый терапевтический подход

Как типичные, так и атипичные антипсихотики действуют как полные антагонисты D₂-рецепторов (хотя со значительными различиями в аффинитете), в то время как шизофреническая симптоматика связана с различной дофаминовой активностью в различных областях мозга. Подобный профиль влияния на мозговые структуры может приводить к развитию экстрапирамидной симптоматики, гиперпролактинемии, ухудшению негативных расстройств и нейрокогнитивного дефицита. В связи с этим, чрезвычайно важным является создание препаратов, обладающих возможностью регулировать нейротрансмиссию в зависимости от физиологического состояния.

Парциальные агонисты занимают промежуточное положение между полными агонистами и антагонистами. Полные агонисты связываются с рецепторами и способствуют развитию биологического ответа. Антагонисты, связываясь с рецепторами, блокируют действие эндогенных нейротрансмиттеров и экзогенных агонистов, хотя они и не оказывают эффекта при отсутствии агонистов.

Частичные агонисты в зависимости от уровня эндогенных (полных) агонистов являются либо функциональными агонистами, либо функциональными антагонистами (рисунок). При отсутствии полных агонистов они действуют как частичные агонисты, связываясь с рецепторами и вызывая ответ, хотя и менее сильный, поскольку обладают более низкой активностью по сравнению с полными агонистами. При наличии полных агонистов частичные агонисты проявляют функциональную антагонистическую активность, так как, связываясь с рецепторами, они уменьшают действие полных агонистов.



Механизм действия частичных агонистов

Парциальные агонисты в лечении шизофрении. Препараты с данным механизмом действия проявляют функциональную антагонистическую активность в отношении D_2 -рецепторов мезолимбической системы, в которой повышенная дофаминовая трансмиссия способствует развитию продуктивной симптоматики, и функциональную агонистическую активность в мезокортикальной проводящей системе, где снижение уровня дофамина ответственно за негативные и когнитивные расстройства. Кроме того, парциальные агонисты дофамина не вызывают характерной для полных антагонистов полной блокады дофаминергической активности в nigrostriарной и тубероинфундибулярной областях, способствующей развитию экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии.

Также предполагается, что парциальная агонистическая активность в отношении 5-HT_{1A} -рецепторов способствует редукции негативной симптоматики, депрессивных расстройств и когнитивных нарушений у больных шизофренией, хотя данных в этом отношении еще недостаточно. Указывается, что парциальные агонисты обладают оптимальным соотношением активации пресинаптических и блокады постсинаптических рецепторов (56). Это представляется важным, поскольку активация постсинаптических рецепторов может приводить к амнестическим нарушениям, нарушениям сна и развитию тревоги. Полная антагонистическая активность в отношении этих рецепторов, напротив, уменьшает положительное влияние на когницию и настроение (противотревожное, антиагрессивное, а также, возможно, антидепрессивное действие), связанное с активацией пресинаптических рецепторов.

Практический опыт использования парциальных агонистов дофамина при лечении шизофрении

Ранее уже сообщалось об антипсихотическом действии частичных агонистов дофамина (5, 41, 75), однако эффект применяемых средств был нестойким либо результаты базировались лишь на малых выборках.

Арипипразол является первым препаратом для лечения шизофрении, не обладающим полной антагонистической активностью в отношении D_2 -рецепторов, и в настоящее время изучается возможность его применения при психозах при болезни Альцгеймера.

Доклинические данные. Арипипразол обнаруживает свойства парциального агониста D_2 - и 5-HT_{1A} -рецепторов. Показано, что препарат действует как антагонист в присутствии агонистов дофамина и проявляет агонистическую активность при их отсутствии (8, 28, 29, 38, 44). Кроме свойств частичного агониста 5-HT_{1A} -рецепторов (32) он, как и атипичные антипсихотики, обладает антагонистической активностью в отношении 5-HT_{2A} -рецепторов (56).

Эффективность. Антипсихотическая эффективность арипипразола продемонстрирована в серии контролируемых исследований. *Краткосрочное лечение* (4 недели) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством изучалось в двух из них (34, 66). В обоих случаях использовался активный контроль: галоперидол (60) и рисперидон (66).

В первом (414 пациентов) сопоставлялись результаты терапии арипипразолом (15 мг и 30 мг/сут), галоперидолом (10 мг/сут) и плацебо. При использовании обеих доз арипипразол показал значительное улучшение от исходного уровня по сравнению с плацебо уже со второй недели терапии (общая оценка по шкале PANSS, подшкала позитивных расстройств,

BPRS, шкала общего клинического впечатления (CGI) – подшкалы тяжесть и улучшение). При назначении 15 мг/сут улучшение наблюдалось и в отношении негативных расстройств.

Сопоставление арипипразола и галоперидола дало близкие результаты.

Во втором исследовании (400 больных) сопоставлялся арипипразол в дозе 20 мг и 30 мг в сутки и рисперидон 6 мг/сут. По сравнению с плацебо отмечалось значительное улучшение как в группе рисперидона, так и при назначении обеих доз арипипразола (уже к концу 1 недели лечения).

Мультицентровое открытое исследование (12), в котором изучались результаты терапии арипипразолом 311 больных шизофренией со стабильной симптоматикой, переведенных с атипичных антипсихотиков (длительность лечения не менее 1 месяца), продемонстрировало улучшение по шкале PANSS (общая оценка, субшкалы позитивных и негативных расстройств).

Объединенные данные других краткосрочных исследований (15, 50, 63) также показали эффективность арипипразола при лечении больных шизофренией уже в течение первой недели терапии.

Долгосрочные исследования. 26-недельная пролактическая терапия арипипразолом 310 больных шизофренией со стабильной симптоматикой (не менее 2 лет) не привела к какому-либо ухудшению на протяжении 3 месяцев после перевода на данный препарат (65). При назначении арипипразола в дозе 15 мг в сутки время до обострения (определяемое как декомпенсация, а не эскалация симптоматики) было значительно больше, а количество обострившихся больных – меньше по сравнению с плацебо (34% и 57% соответственно); относительный риск обострения в группе арипипразола составлял 0,50. К концу исследования выраженность симптоматики по PANSS (общая оценка и субшкала позитивных расстройств) и CGI-тяжесть в группе арипипразола была значительно ниже по сравнению с плацебо.

Оценка эффективности терапии больных шизофренией с острой симптоматикой показала, что значительно больше пациентов продолжало лечение арипипразолом (861 чел.) по сравнению с галоперидолом (433 чел.) на 8, 26 и 52 неделях (36). Выраженность расстройств по шкале PANSS (общая оценка, субшкала позитивных расстройств) и CGI была сходной в обеих группах, однако улучшение негативной и депрессивной симптоматики на 26 и 52 неделях терапии было более выражено при назначении арипипразола.

Влияние на нейрокогницию было изучено в 26-недельном открытом исследовании, сопоставляющем арипипразол и оланзапин при лечении больных шизофренией со стабильной симптоматикой и шизоаффективным расстройством (14). В обоих случаях отмечалось значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем на 8 неделе при сохраняющейся положительной динамике на 26 неделе. Близкие показатели в обеих группах регист-

рировались в отношении исполнительской функции, однако показатели вербальной памяти при назначении арипипразола были лучше.

Безопасность и переносимость. Комплексный анализ пяти краткосрочных исследований, включающих в общей сложности 926 больных (52), продемонстрировал близкий уровень *экстрапирамидной симптоматики* (ЭПС) при использовании арипипразола и плацебо (21,1% и 19,4% соответственно) при значительно более высокой частоте в случаях назначения галоперидола (43,5%). Результаты долгосрочных исследований (66, 67) также показали преимущества арипипразола: показатели либо не изменились, либо улучшились по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе галоперидола отмечалось усиление выраженности ЭПС по всем трем используемым шкалам (SAS, AIMS, BAS).

Как при непродолжительном (69), так и длительном (36, 65) назначении арипипразола не только не выявлялось увеличение *уровня пролактина* в плазме, но и происходило его снижение от исходного. Более того, в тех случаях, когда пролактин вследствие ранее проводимого лечения был повышен, к 6 неделе терапии он приходил в норму, сохранявшуюся все 26 недель исследования (65).

В целом, препарат хорошо переносился (52, 74). Кроме перечисленных выше, к наиболее часто выявляемым побочным эффектам относились головная боль, бессонница, жажда и тревога, то есть те же явления, которые чаще всего обнаруживались при применении рисперидона, галоперидола и плацебо. Частота побочных эффектов не различалась у арипипразола и плацебо и была ниже, чем в группах активного контроля. В частности, по сравнению с галоперидолом и рисперидоном, при назначении арипипразола реже встречались экстрапирамидные расстройства и сонливость.

Профиль побочных эффектов арипипразола не зависел от возраста, пола и расы испытуемых. При длительном назначении препарата (до 52 недель) новые побочные эффекты не возникали, а выраженность существующих оставалась стабильной или даже снижалась за этот период (36, 65).

При лечении арипипразолом изменение веса тела было минимальным (36, 52, 65): в среднем +0,68 кг в краткосрочных исследованиях, -1,26 кг за 26 недель и +1,05 кг за 52 недели. Значительное снижение веса при переходе на арипипразол произошло у пациентов, ранее получавших оланзапин или рисперидон (11). Кроме того, как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях при назначении арипипразола было отмечено укорочение интервала QTc при отсутствии изменений уровня глюкозы и липидов в плазме крови.

Другие частичные агонисты дофамина. В настоящее время разрабатывается ряд других препаратов этой группы. К ним относится, в частности, бифепрунокс (10, 17, 26, 27, 31, 51, 77, 78), проходящий III фазу клинических испытаний, результаты которых ожидаются с большим интересом.

Парциальные агонисты дофамина: шаг вперед в антипсихотической терапии?

Прогноз клинического применения частичных агонистов дофамина, основанный на современном понимании патогенеза шизофрении и задач терапии, может быть сделан с учетом опыта использования арипипразола. Препарат столь же эффективен в отношении шизофренической симптоматики, как традиционные и атипичные антипсихотики, при отсутствии проблем ЭПС, гиперпролактинемии, прибавки веса и метаболических нарушений.

Парциальные агонисты дофамина могут быть использованы как в случаях гипер-, так и недостаточной дофаминовой активности в различных областях мозга и, таким образом, могут влиять и на продуктивную, и на негативную симптоматику. С этой точки зрения, появление этих препаратов означает прогресс в антипсихотической терапии. Они модулируют нейротрансмиттерную систему на локальном нейротрансмиттерном уровне, а не действуют как полные агонисты или полные антагонисты по принципу «включить» или

«выключить». Как следствие, происходит минимизация ЭПС, возникающей вследствие неадекватной антагонистической активности в отдельных областях мозга.

Подобный подход к терапии в большей степени отражает современные мультисистемные взгляды на патофизиологию шизофрении, в развитии которой играют роль различные нейротрансмиттерные системы: дофаминергическая, серотонинергическая, глутаматергическая. Хотя взаимосвязь этих систем в развитии шизофрении не до конца ясна, фармакологические агенты потенциально прямо или косвенно могут модулировать все из них.

Как видно на примере арипипразола, парциальные агонисты дофамина предлагают эффективный и безопасный путь лечения шизофрении: быстрое наступление эффекта, сохраняющееся при поддерживающей терапии, при улучшении когнитивного функционирования. Терапия арипипразолом хорошо переносится, обнаруживая низкий уровень побочных эффектов. Все это в значительной степени дополняет наши терапевтические возможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abilify™ (aripiprazole) tablets. Full prescribing information. – Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, 2002.
2. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1686–1696.
3. Aronne L.J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity // *Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 13–22.
4. Benes F.M., Berrelita S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 25, N 1. – P. 1–27.
5. Benkert O., Muller-Siecheneder F., Wetzl H. Dopamine agonists in schizophrenia; a review // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 43–53.
6. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 68–72.
7. Breier A., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. Clozapine attenuates metachlorophenylpiperazine (mCPP)-induced plasma cortisol increases in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 34. – P. 492–494.
8. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
9. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1963. – Vol. 20. – P. 140–141.
10. Casey D.E., Van Vliet B.J., Kruse C.G. et al. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand – behavioral effects of DU 127090 in Cebus non-human primates [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S333.
11. Casey D., Saha A.R., Ali M.W. et al. Switching to aripiprazole monotherapy // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S187.
12. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
13. Coon H., Byerley W., Holik J. et al. Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptor genes in nine pedigrees // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 52. – P. 327–334.
14. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185.
15. Daniel D.G., Saha A.R., Ingenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S157.
16. Davis K.L., Kahn R.S., Ko C. et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization // *Am. J. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 148. – P. 1474–1486.
17. De Vries M.H., Udo de Haes J., Long S.K. et al. DU 127090: a highly potent, atypical dopamine receptor ligand: pilot study of dopamine D2 receptor occupancy after multiple oral administration of DU 127090 to healthy male volunteers, using ¹¹C-raclopride by means of positron emission tomography [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S294.
18. Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. S75–S76.
19. Duncan G.E., Sheitman B.B., Lieberman J.A. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia // *Brain Res. Rev.* – 1999. – Vol. 29. – P. 250–264.
20. Duncan G.E., Zorn S., Lieberman J.A. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 4, N 5. – P. 418–428.
21. Farde L., Halldin C., Slone-Elander S. et al. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using ¹¹C-SCH 23390 and ¹¹C-raclopride // *Psychopharmacology.* – 1987. – Vol. 92. – P. 278–274.
22. Farde L., Wiesel F.A., Stone-Elander S. et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [¹¹C] raclopride // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – P. 213–219.
23. Glennon R.A. Do classical hallucinogens act as 5-HT2 agonists or antagonists? // *Neuropsychopharmacol.* – 1990. – Vol. 3. – P. 509–517.
24. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1367–1377.
25. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation // *Brain.* – 1999. – Vol. 122, Pt 4. – P. 593–624.
26. Hesselink M.B., McCreary A.C., Ronken E. et al. DU127090, SLV305 and SLV318: characterization of a chemically related class of partial dopamine agonists with varying degrees of 5-HT1A agonism. Poster presented at the 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 2003 Aug 30-Sep 2; Helsinki, Finland.
27. Hesselink M.B., van Vliet B.J., Ronken E. et al. DU 127090: a novel partial dopamine agonist with antipsychotic activity. High potency but low efficacy at dopamine D2 receptors // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60, N 1. – P. 108.
28. Inoue T., Domae M., Yamada K. et al. Effects of the novel antipsychotic agent 7-[4-[2,3-dichlorophenyl]-1-piperazinyl]-utyloxy]-3,4-dihydro-2 (1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – Vol. 277. – P. 137–143.
29. Inoue A., Miki S., Seto M. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D1 receptor following repeated treatment in the rat striatum // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 321. – P. 105–111.
30. Inoue A., Nakata Y. Strategy for modulation of central dopamine transmission based on the partial agonist concept in schizophrenia therapy // *Jap. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 376–380.
31. Johnston L.C., McCreary A.C., Rose S. et al. Association between intrinsic activity and the antiparkinsonian effects of a novel dopamine D2 agonist series in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

treated primate model of Parkinson's disease. Poster presented at the 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 2003 Aug 30-Sep 2; Helsinki, Finland.

32. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 441. – P. 137–140.

33. Kahn R.S., Siever L.J., Gabriel S. et al. Serotonin function in schizophrenia: effects of meta-chlorophenylpiperazine in schizophrenic patients and healthy subjects // *Psychiatry Res.* – 1992. – Vol. 43. – P. 1–12.

34. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 763–771.

35. Kapur S., Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50. – P. 873–883.

36. Kasper S., Lerman M.N., McQuade H.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.

37. Keverne E.B. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses // *Brain Res. Bull.* – 1999. – Vol. 48. – P. 467–473.

38. Kikuchi T., Tottori K., Uwahodo Y. et al. 7-[4-[2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]oxy]-3,4-dihydro-2 (1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 274. – P. 329–336.

39. Koren A., Lieberman J.A., Alvir J. et al. The behavioral effect of m-chlorophenylpiperazine (mCPP) and methylphenidate in first-episode schizophrenia and normal controls // *Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 16, N 1. – P. 61–68.

40. Krystal J.H., Seibel J.P., Price L.H. et al. m-Chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. – P. 624–635.

41. Lahti A.C., Weiler M.A., Corey P.K. et al. Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine (preclamol) in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 43. – P. 2–11.

42. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia: a review and meta-analysis // *Q. J. Nucl. Med.* – 1990. – Vol. 42. – P. 211–221.

43. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies // *J. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 358–371.

44. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes // *Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 612–627.

45. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. 51–68.

46. Lewis D.A., Pierri J.N., Volk D.W. et al. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, N 5. – P. 616–626.

47. Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73 (1). – P. 34–48.

48. Lieberman J.A., Kane J.M., Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia // *Psychopharmacology.* – 1987. – Vol. 91. – P. 415–433.

49. Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G. et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1099–1117.

50. Lieberman J., Carson W.H., Saha A.R. et al. Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S186.

51. Long S.K., Feenstra K., Kruse C.G. et al. DU 127090: a highly potent, atypical dopamine receptor ligand; partial agonist character in neurochemistry assays in vivo [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S295.

52. Marder S.R., McQuade R.D., Slock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.

53. Martin-Ruiz R., Puig M.V., Celada P. et al. Control of serotonergic function in medial prefrontal cones by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, N 24. – P. 9856–9866.

54. McQuade R.D., Burris K.D., Jordan S. et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S176.

55. Meltzer H. Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action // *Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 21, N 2. – P. 106S–105S.

56. Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT) 1A receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295. – P. 853–861.

57. Mirnics K., Middleton F.A., Marquez A. et al. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex // *Neuron.* – 2000. – Vol. 23, N 1. – P. 53–67.

58. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W. et al. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78. – P. 189–225.

59. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia // *Neuron.* – 2003. – Vol. 40, N 5. – P. 881–884.

60. Nocjar C., Roth B.L., Pehek E.A. Localization of 5-HT_{2A} receptors on dopamine cells in subnuclei at the midbrain A10 cell group // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 111, N 1. – P. 163–176.

61. Okubo V., Suhara T., Suzuki K. et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET // *Nature.* – 1997. – Vol. 385, N 6617. – P. 634–636.

62. Perrault G., Depoortere R., Morel E. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D1 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 280. – P. 73–82.

63. Petrie J.L., Saha A.R., McEvoy J.P. Aripiprazole, a new novel atypical antipsychotic: phase II clinical trial result [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. S227.

64. Peuskens J., Bech P., Moller H.J. et al. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia: Amisulpride study group // *Psychiatry Res.* – 1999. – Vol. 88. – P. 107–117.

65. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1048–1056.

66. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 681–690.

67. Schoemaker H., Claustre Y., Fage D. et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 280. – P. 83–97.

68. Seeman P., Lee T., Chan-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors // *Nature.* – 1976. – Vol. 261. – P. 717–719.

69. Seeman P., Niznik H.B. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia // *FASEB J.* – 1990. – Vol. 4. – P. 2737–2744.

70. Seeman P., Guan H.-C., Van Tol H.H.M. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia // *Nature.* – 1993. – Vol. 365. – P. 441–445.

71. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // *Can. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 47. – P. 27–38.

72. Shapiro D.A., Rencock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 28, N 8. – P. 1400–1411.

73. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* – 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.

74. Stock E., Marder S.B., Saha A.R. et al. Safety and tolerability meta-analysis of aripiprazole in schizophrenia [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185.

75. Tamminga C.A. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis // *J. Neural. Transm.* – 2002. – Vol. 109. – P. 411–420.

76. Trichard C., Paillette-Martinot M.L., Attar-Levy D. et al. Binding of antipsychotic drugs to conical 5-HT_{2A} receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 505–508.

77. Van Vliet B.J., Ronken E., Tulp M. et al. DU 127090: a highly potent, atypical dopamine receptor ligand: high potency but low efficacy at dopamine D₂ receptors in vitro [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S294.

78. Van Vliet B.J., Mos J., Van der Heijden J.A.M. et al. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand – a putative potent full spectrum antipsychotic with low EPS potential [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S293.

79. Willner P. The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 297–308.

80. Wong D.F., Wagner Jr.H.N., Tune L.E. et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics // *Science.* – 1986. – Vol. 234, N 4783. – P. 1558–1563.

81. Yokoi F., Grunder G., Biziere K. et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography (PET) and [¹¹C] raclopride // *Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 27, N 2. – P. 248–259.