

Частичные агонисты дофамина — новый класс антипсихотиков (реферат)

Дж.А. Либерман

Университет Медицинской школы
Северной Каролины, США

CNS Drugs. 2004; Vol. 18: N 4: P. 251-267

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены частичные агонисты дофамина как новый класс атипичных антипсихотиков. Частичные агонисты занимают промежуточное положение между полными агонистами (обладающими схожими нейромедиаторными свойствами) и антагонистами. Полные агонисты, связываясь с рецепторами, вызывают развитие соответствующего биологического ответа. Антагонисты, связываясь с рецепторами, препятствуют действию эндогенных нейротрансмиттеров и экзогенных агонистов и поэтому не оказывают эффекта при отсутствии агонистов. Частичные агонисты, в зависимости от уровня эндогенных агонистов нейромедиаторов, являются либо функциональными агонистами, либо функциональными антагонистами. При отсутствии эндогенных 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. В случае избытка нейромедиатора частичные агонисты проявляют функциональную антагонистическую активность, так как, связываясь с рецепторами, они препятствуют действию полных эндогенных агонистов.

ОБЗОР ГИПОТЕЗ ПАТОГЕНЕЗА ШИЗОФРЕНИИ

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения шизофрении, механизм развития этого заболевания остается не вполне ясным. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии в этих случаях определенных генетических нарушений [1]. В частности, изучается связь генных мутаций, обуславливающих нарушения в дофаминовых рецепторах (D_1 – D_5), и развития шизофрении [2]. Выявлены изменения мозга на макро- (увеличение объема желудочков при уменьшении объема мозга – коры и гиппокампа) и микроуровнях: изменения в размерах, количестве, распределении нейронов, нейрональных связях [3]. Эти отклонения в мозговой архитектонике сопровождаются нарушениями в нейротрансмиттерной системе и рецепторной активности.

Роль дофамина. Согласно дофаминовой теории шизофрении, наблюдающаяся при этом заболева-

нии симптоматика связана с патологией дофаминергической трансмиссии (передача нервного импульса) в головном мозге. Эти нарушения касаются двух основных дофаминовых путей в ЦНС: мезолимбическом и мезокортикальном. Согласно дофаминовой гипотезе, увеличение дофаминергической трансмиссии в мезолимбической системе способствует развитию продуктивной симптоматики (бред, 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 гипотеза шизофрении, выдвинутая в начале 60-х годов XX века, остаётся в основе современного понимания патогенеза шизофрении [5]. Психостимуляторы, увеличивающие выброс дофамина (амфетамин), при повторном использовании могут провоцировать развитие психозов у здоровых и обострение у больных шизофренией [6]. Предшественник дофамина леводопа также может способствовать развитию психотической симптоматики (бред и галлюцинаций) у значительного числа пациентов с болезнью Паркинсона [7, 8]. Наоборот, типичные нейролептики являются антагонистами D_2 -рецепторов, причём их клиническая эффективность коррелирует со степенью сродства к рецепторам [9].

Посмертные исследования мозга больных шизофренией обнаруживают увеличение уровня дофамина и его метаболитов, хотя результаты в этом отношении неоднозначны [10]. С помощью методов нейровизуализации показано, что у больных шизофренией по сравнению со здоровыми под влиянием нейрональной стимуляции происходит более значительный выброс дофамина в синапсы; причём этот эффект проявляется при обострении и отсутствует в случаях ремиссии [11]. Эти данные, а также выявленные изменения в экспрессии генов пресинаптических протеинов [12] 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 [14], хотя в ряде других – различия между пациентами и здоровым контролем не обнаружены [15, 16]. Показано уменьшение плотности D_1 -рецепторов в префронтальной коре, коррелирующее с выраженностью негативной симптоматики [17], и увеличение числа D_4 -рецепторов в мозге больных шизофренией [18].

Хотя дофаминергическая дисфункция играет ключевую роль в патофизиологии шизофрении, полагают, что другие нейротрансмиттеры также вовлечены в патогенез заболевания и могут являться мишенью терапевтического воздействия.

Роль серотонина. Имеются отдельные данные о роли нарушений обмена серотонина в развитии продуктивной симптоматики [19–25]. При этом, серотонин скорее рассматривается как модулятор других нейротрансмиттерных систем (дофамин- и, возможно, глутаматергических), а не как первичный фактор [25]. 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 пред-

ставлены в головном мозге и вовлечены в регулируемую активность в дофаминергических и серотонинергических проекциях коры. Глутаматергическая транзмиттерная система может играть важную роль в развитии шизофрении [27]. Антагонисты NMDA глутаматергических рецепторов способствуют развитию поведенческих и когнитивных нарушений у здоровых, напоминающих нарушения, наблюдаемые у больных шизофренией; у последних они вызывают обострение данной симптоматики. Посмертные исследования демонстрируют снижение плотности глутаматергических рецепторов в различных областях мозга больных шизофренией, включая префронтальную кору [28].

В лимбических отделах и лобной коре пациентов обнаружено снижение числа ГАМК-ергических нейронов и увеличение рецепторной плотности, что указывает на возможную вовлеченность этой системы в патогенез шизофрении [29–32].

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 антипсихотического 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 негативную симптоматику и когнитивные нарушения при шизофрении. Это соответствует их влиянию на D₂-рецепторы: уменьшение гиперактивности в мезолимбической системе, но незначительное воздействие на мезокортикальные области, где дофаминовая активность снижена. Антагонистическое воздействие на дофаминовые рецепторы в нигростриальной области приводит к возрастанию холинергической активности и, как следствие, к экстрапирамидной симптоматике.

Дофаминовая антагонистическая активность типичных нейролептиков через тубероинфундибулярный путь, кроме того, оказывает влияние на секрецию пролактина: его увеличение в крови приводит в частности, к сексуальным дисфункциям [33–34].

Атипичные антипсихотики так же, как и традиционные нейролептики, являются антагонистами D₂-рецепторов. Однако они обнаруживают также сильное сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам, что, как предполагается, и лежит в основе различий препаратов этих двух классов [36–37]. Антагонистическая активность в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов приводит к ингибированию выброса серотонина, способствуя усилению дофаминовой трансмиссии [38–40]. Однако гипотеза, основанная на вовлечении только этих двух нейромедиаторных систем, по-видимому, не является исчерпывающей, и механизм действия атипичных антипсихотиков связан также с влиянием на другие нейромедиаторные системы.

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ – НОВЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Как типичные, так и атипичные антипсихотики действуют как полные антагонисты D₂-рецепторов (хотя со значительными различиями в аффинитете, то есть в степени специфического сродства), в то время как шизофреническая симптома-

тика связана с различной дофаминовой активностью в различных областях мозга. Подобный профиль влияния на мозговые структуры может приводить к развитию экстрапирамидной симптоматики, гиперпролактинемии, усилению негативных расстройств и нейрокогнитивного дефицита. В связи с этим, чрезвычайно важным является создание препаратов, обладающих возможностью регулировать дофаминовую нейротрансмиссию в зависимости от её функционального состояния.

Частичные агонисты занимают промежуточное положение между полными агонистами (обладающими схожими нейромедиаторными свойствами) и антагонистами. Полные агонисты, связываясь с рецепторами, вызывают развитие соответствующего биологического ответа. Антагонисты, связываясь с рецепторами, препятствуют действию эндогенных нейротрансмиттеров и экзогенных агонистов, и поэтому не оказывают эффекта при отсутствии агонистов.

Частичные агонисты в зависимости от уровня эндогенных агонистов нейромедиаторов являются либо функциональными агонистами, либо функциональными антагонистами. При отсутствии эндогенных 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. В случае избытка нейромедиатора частичные агонисты проявляют функциональную антагонистическую активность, так как, связываясь с рецепторами, они препятствуют действию полных эндогенных агонистов.

Препараты с данным механизмом действия проявляют функциональную ингибирующую активность в отношении D₂-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, частичные агонисты дофамина не вызывают характерной для полных антагонистов блокады дофаминергической активности в нигростриальной и тубероинфундибулярной областях, которая приводит к развитию экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии.

Также предполагается, что частичная 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 ещё недостаточно. Частичные агонисты обладают оптимальным соотношением механизмов активации пресинаптических и блокады постсинаптических рецепторов [46]. Это представляется важным, поскольку активация постсинаптических рецепторов может приводить к амнестическим нарушениям, нарушениям сна и развитию тревоги. Полная антагонистическая активность некоторых антипсихотиков в отношении этих рецепторов, напротив, редуцирует положительное, связанное с активацией пресинаптических рецепторов влияние на когнитивные функции и настроение (противотревожное, антиагрессивное, а также, возможно, антидепрессивное действие).

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧАСТИЧНЫХ АГОНИСТОВ ДОФАМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Ранее уже сообщалось об антипсихотическом действии частичных агонистов дофамина [47–49], однако эффект применяемых средств был нестой-

ким либо результаты базировались лишь на малых выборках.

Арипипразол является первым препаратом для лечения шизофрении, не обладающим полной антагонистической активностью в отношении D₂-рецепторов, и в настоящее время изучается возможность его применения и при психотических расстройствах при болезни Альцгеймера.

Арипипразол обнаруживает свойства частично-го агониста D₂- и 5-HT_{1A}-рецепторов. Показано, что препарат действует как антагонист в присутствии агонистов дофамина и проявляет агонистическую активность при их отсутствии [50–54]. Кроме свойств частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов [55], он, как и атипичные антипсихотики, обладает антагонистической активностью в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов [56].

Антипсихотическая эффективность арипипразола продемонстрирована в серии контролируемых исследований. **Краткосрочное лечение** (4 недели) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством проводилось в двух из них [57–58]. В обоих случаях при изучении эффективности использовался активный контроль: галоперидол [63] и рисперидон [64].

В первом (414 пациентов) сопоставлялись результаты терапии арипипразолом (15 мг и 30 мг в сутки), 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 первой недели лечения).

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

Объединённые данные других краткосрочных исследований [15, 50, 63–65] также показали эффективность арипипразола при лечении больных шизофренией уже в течение первой недели терапии.

Длительная 26-недельная противорецидивная терапия арипипразолом 310 больных шизофренией со стабильной (неизменной) симптоматикой (не менее 2 лет) не привела к какому-либо ухудшению на протяжении 3 месяцев после перевода на данный препарат [66]. При назначении арипипразола в дозе 15 мг/сут время, предшествующее развитию рецидива, было значительно продолжительнее, а количество больных с развившимся рецидивом – меньше по сравнению с плацебо (34 и 57 % соответственно); относительный риск развития рецидива 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 длительной терапии больных шизофренией показала, что значительно

больше пациентов продолжало лечение арипипразолом (861 чел.) по сравнению с галоперидолом (433 чел.) на 8-й, 26-й и 52-й неделях лечения [67]. Выраженность расстройств по шкале PANSS (общая оценка, субшкала позитивных расстройств) и CGI была сходной в обеих группах, однако редукция негативной и депрессивной симптоматики на 26-й и 52-й неделях терапии была более выражена при назначении арипипразола.

Влияние на когнитивные функции было изучено в 26-недельном открытом исследовании, сопоставляющем арипипразол и оланзапин при лечении больных шизофренией со стабильной симптоматикой и шизоаффективным расстройством [68]. В обоих случаях отмечалось значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем на 8-й неделе при сохраняющейся положительной динамике на 26-й неделе. Близкие показатели в обеих группах регистрировались в отношении исполнительских функций, однако показатели вербальной памяти при назначении арипипразола были лучше.

Комплексный анализ 5 краткосрочных исследований, включающих в общей сложности 926 больных [66, 67], продемонстрировал близкий уровень **экстрапиримидной 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 длительных 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 трём используемым шкалам (SAS, AIMS, BAS).

По сравнению с рисперидоном при назначении арипипразола экстрапиримидные расстройства встречались значительно реже.

Как при непродолжительном [36], так и длительном [65, 66, 67, 69] назначении арипипразола увеличения **уровня пролактина** в плазме не выявлялось. Более того, в тех случаях, когда пролактин вследствие ранее проводимого лечения был повышен, к 6-й неделе терапии он приходил в норму и не менялся все 26 недель исследования [65].

При лечении арипипразолом изменение массы 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 массы тела 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 [74–81], проходящий III фазу клинических испытаний при шизофрении, результаты которых ожидаются с большим интересом. Доклинические исследования показали, что препарат является атипичным антипсихотиком с фармакологическим профилем, сходным с арипипразолом. Бифепрунокс моделирует поведение животного, вызванное как гиперактивностью, так и гипоактивностью дофамина, и в противоположность антагонисту D₂-рецепторов (галоперидолу), уменьшает содержание дофамина и серотонина в прилежащем ядре (nucleus accumbens) систем у крыс. На основе данных этих исследований бифепрунокс был классифицирован как частичный агонист D₂- и 5-HT_{1A}-рецепторов. В исследованиях

у животных обнаружилась способность бифепрунокса редуцировать шизофреноподобные и экстрапирамидные симптомы.

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ДОФАМИНА: ШАГ ВПЕРЕД В АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?

Прогноз клинического применения частичных агонистов дофамина, основанный на современном представлении о патогенезе шизофрении и задач терапии, может быть сделан с учётом опыта использования арипипразола. Препарат столь же эффективен в отношении шизофренической симптоматики, как и традиционные, и атипичные антипсихотики, при отсутствии проблем со стороны ЭПС, гиперпролактинемии, прибавки массы тела и метаболических нарушений.

Частичные 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 трансформируют активность нейротрансмиттерной системы на локальном уровне, а не действуют как полные агонисты или полные антагонисты по принципу «включить» или «выключить».

Подобный подход к терапии в большей степени отражает современные мультисистемные взгляды на патогенез шизофрении, в котором задействованы различные нейротрансмиттерные системы: дофаминергическая, серотонинергическая и глутаматергическая. Хотя взаимодействие этих систем при шизофрении не до конца ясно, фармакологические агенты прямо или косвенно могут влиять на все из них.

Как видно на примере арипипразола, частичные агонисты дофамина обеспечивают эффективный и безопасный путь лечения шизофрении: быстрое наступление эффекта, сохраняющегося при поддерживающей терапии, нивелирование негативной симптоматики, улучшение когнитивного функционирования. Все это в значительной степени дополняет наши терапевтические возможности.

Литература

- Lewis C.M., Levinson D.F. Wise L.H. et al. Genome .scan metaanalysis of schizophrenia and bipolar disorder, part 11: schizophrenia // *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1: 34–48.
- 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; 52: 327–34.
- Harrison P. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation // *Brain* 1999; 122: Pt 4: 593–624.
- Davis K.L., Kahn R.S., Ko G. et al. Dopamine in schizophrenia: and reconceptualization // *Am J Psychiatry.* 1991; 148: 1474–86.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxyamphetamine and normetanephrine in mouse brain // *Acta Pharmacol Toxicol.* 1963; 20: 140–4.
- Lieberman J.A., Kane J.M., Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia // *Psychopharmacology.* 1987; 91: 415–33.
- Seeman P., Niznik H.B. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia // *FASEB J.* 1990; 4: 2737–44.
- Willner P. The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, prospects // *Int Clin Psychopharmacol.* 1997; 12: 297–308.
- Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors // *Nature.* 1976; 261: 717–9.
- Duncan G.E., Sheitman B.B., Lieberman J.A. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia // *Brain Res Rev.* 1999; 29: 250–64.
- Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies // *J Psychopharmacol.* 1999; 13: 358–71.
- Mirnic K., Middleton F.A., Marquez A. et al. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex // *Neuron.* 2000; 28: 1: 53–67.
- Wong D.F., Wagner Jr.H.N., Tune L.F. et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics // *Science.* 1986; 234: 4783: 1558–63.
- Farde L., Halldin C., Stone-Elander S. et al. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride // *Psychopharmacology (Berl).* 1987; 92: 278–84.
- Farde L., Wiesel F.A., Stone-Elander S. et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [11C]raclopride // *Arch Gen Psychiatry.* 1990; 47: 213–9.
- Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia: a review and meta-analysis // *Q. J. Nucl. Med.* 1998; 42: 211–21.
- Okubo Y., Suhara T., Suzuki K. et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET // *Nature.* 1997; 385: 6617: 634–6.
- Seeman P., Guan H.-C., Van Tol H.H.M. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia // *Nature.* 1993; 365: 441–5.
- Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G. et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 1099–117.
- Glenon R.A. Do classical hallucinogens act as 5-HT2 agonists or antagonists? // *Neuropsychopharmacology.* 1990; 3: 509–17.
- Krystal J.H., Seibel J.P., Price L.H. et al. m-Chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 624–35.
- 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; 43: 1–12.
- Breier A., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. Clozapine attenuates metachlorophenylpiperazine (mCPP)-induced plasma cortisol increases in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 1993; 34: 492–4.
- Koreen A., Lieberman J.A., Alvir J. et al. The behavioral effect of m-chlorophenylpiperazine (mCPP) and methylphenidate in first-episode schizophrenia and normal controls // *Neuropsychopharmacology.* 1997; 16: 1: 61–8.
- Nocjar C., Roth B.E., Pehek E.A. Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group // *Neuroscience.* 2002; 111: 1: 163–76.
- Martin-Ruiz R., Puig M.V., Celada P. et al. Control of sero-tonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism // *Neurosci.* 2001; 21: 24: 9856–66.
- Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1367–77.
- Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia // *Neuron.* 2003; 40: 5: 881–4.
- Duncan G.E., Zorn S., Lieberman J.A. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypothesis of schizophrenia // *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 5: 418–28.
- Benes F.M., Berretta S. GABAergic interneurons: implication for understanding schizophrenia and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2001; 25: 1: 1–27.
- Lewis D.A., Pierri J.N., Volk D.W. et al. Altered GABA neuro-transmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 5: 616–26.
- Keverne E.B. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses // *Brain Res Bull.* 1999; 48: 467–73.
- 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 randomised controlled trials // *Schizophr Res.* 1999; 35: 51–68.
- Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Schizophr Res* 1999; 35: S75–86.
- Meltzer H.Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action // *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21: 2 Suppl: 106S–15S.
- Peuskens J., Bech P., Molier H. et al. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia: Amisulpride study group // *Psychiatry Res.* 1999; 88: 107–17.
- Trichard C., Paillere-Martinot M.L., Attar-Levy D. et al. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT2A receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine and amisulpride in schizophrenic patients // *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 505–8.
- Perrault G., Depoortre R., Morel E. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity // *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 280: 73–82.
- Schoemaker H., Claustre Y., Page 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; 280: 83–97.
- Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J. et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br J Psychiatry.* 1995; 166: 68–72.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // *Can J Psychiatry.* 2002; 47: 27–38.
- Kapur S., Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atyp-

ical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient // *Biol Psychiatry*. 2001; 50: 873–83.

43. Yokoi F., Grunder G., Biziere K. et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the anti-psychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography (PET) and [¹¹C] raclopride // *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 2: 248–59.

44. Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia; focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295: 853–61.

45. Stahl S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications // 2nd ed. Cambridge. UK: Cambridge University Press. 2000.

46. Inoue A., Nakata Y. Strategy for modulation of central dopamine transmission based on the partial agonist concept in schizophrenia therapy // *Jpn J Pharmacol*. 2001; 86: 376–80.

47. 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*. 1998; 43: 2–11.

48. Tamminga C.A. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. // *J Neural Transm*. 2002; 109; 41: 1–20.

49. Benkert O., Miihlcr-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review // *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5: Suppl: 43–53.

50. Inoue A., Miki S., Seto M. et al. Aripiprazole: a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum // *Eur J Pharmacol*. 1997; 321: 105–11.

51. 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 (H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland // *Pharmacol Exp Ther*. 1996; 277: 137–43.

52. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC 14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes // *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20: 612–27.

53. Burris K.D., Molski I.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; 302: 381–9.

54. Kikuchi T., Tottori K., Uwahodo Y. et al. 7-(4-[2,3-dichlorophenyl]-1-piperazinyl)utyloxy)-3,4-dihydro-1 (H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity // *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274: 329–36.

55. 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; 441: 137–40.

56. McQuade R.D., Burris K.D., Jordan S. et al. Aripiprazole: dopamine-serotonin system stabilizer [abstract] // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5 Suppl I: S76.

57. Shapiro D.A., Rencock S., Arrington E. et al. Aripiprazole novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 8: 1400–11.

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

59. Abilify™ (aripiprazole) tablets. Full prescribing information. Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, 2002; Nov.

60. 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 Psychiatr*. 2002; 63: 763–71.

61. 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; 60: 681–90.

62. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacology*. 2003; 166: 391–9.

63. Daniel D.G., Saha A.R., Ingenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsy-

chotic: overview of a phase 11 study result [abstract] // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000; 3: Suppl 1: S157.

64. Petrie J.L., Saha A.R., McEvoy J.P. Aripiprazole: a new novel atypical antipsychotic: phase 11 clinical trial result [abstract] // *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997; 7: Suppl 2: S227.

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

66. 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 Psychiatr*. 2003; 64: 1048–56.

67. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int Neuropsychopharmacol*. 2003; 6: 325–37.

68. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract] // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: Suppl 1: S185.

69. 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; 61: 123–36.

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

71. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1686–96.

72. Aronson L.J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity // *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: Suppl 23: 13–22.

73. Casey D., Saha A.R., Ali M.W. et al. Switching to aripiprazole monotherapy // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: Suppl 1: S187.

74. 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 // *Schizophrenia Research*. 2003; 60: 1: 108.

75. 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; 10: Suppl 3: S294.

76. Long S.K., Feenstra R., 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; 10: Suppl 3: S295.

77. Hesselink M.B., McCreary A.C., Ronken E. et al. DU127090, SLV308 and SLV318: characterisation of a chemically related class of partial dopamine agonists with varying degrees of 5-HT_{1A} agonism // Poster presented at the 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 2003; Aug 30-Sep 2; Helsinki, Finland.

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; 10: Suppl 3: S293.

79. Casey D.E., Van Vliet B.J., Kruse C.G. et al. DU 127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand - behavioral effect of DU 127090 in Cebus non-human primates [abstract] // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000; 10: Suppl 3: S333.

80. 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.

81. 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; 10: Suppl 3: S294.