

В задачи данной главы не входит всеобъемлющий обзор научных достижений в области лечения неврологических и психических заболеваний. Наша цель, скорее, заключается в том, чтобы заложить основу для понимания фармакотерапии психиатрических и неврологических заболеваний, которая детально рассмотрена в данной монографии.

## НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

### Ранние этапы

С доисторических времен люди применяли средства, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС). До середины XIX века препараты, действующие на ЦНС, получали с помощью приготовления экстрактов растений или животных тканей либо случайно синтезировали при ферментации фруктов и злаков. Многие из этих средств служили в качестве лечебных препаратов, но чаще их использовали для изменения состояния сознания в развлекательных или церемониальных целях. Примерами могут служить экстракты опиума, алкоголь, белладонна, мескалин и псилоцибин. Хотя были известны обезболивающее и седативное действие опиума, анксиолитическое, эйфорическое и гипнотическое действие этанола, эффект этих и других натуральных продуктов был весьма вариабелен, а иногда становился причиной летальных исходов, поскольку количество активного вещества в препарате менялось в широких пределах.

Достижения химии в XIX веке сделали эти и другие вещества, действующие на ЦНС, значительно более доступными и полезными. В частности, появление методов очистки и химической идентификации активных ингредиентов создало условия для систематического анализа эффективности и токсичности тех или иных веществ. С развитием химии появилась возможность синтезировать вещества *de novo* или получать производные натуральных продуктов, некоторые из которых были эффективнее, чем родительские субстанции. Полученные препараты стали применять для воздействия на ЦНС с лечебной целью, руководствуясь научным подходом, хотя до сих пор эти средства широко используются в развлекательных целях и популярны среди наркоманов.

Хотя опиум используется не менее шести тысяч лет, только в 1803 году из него выделен морфин, в 1832 году — кодеин. В 1848 году из семян опийного мака (*Papaver somniferum*) был выделен папаверин. Хотя закись азота была впервые синтезирована в 1776 году, а ее способность вызывать анестезию замечена в 1799 году, этот газ стали использовать для общей анестезии только с 1844 года. Вскоре после этого появились эфир (1846), хлороформ (1847), трихлорэтилен (1864), этилен (1865) и циклопропан (1882), отражая этапы становления медицинской химии. Из других важных достижений XIX века следует упомянуть физостигмин, который был выделен из калабарских бобов в 1864 году и впервые использован для лечения миастении в 1932 году. Мескалин, активный ингредиент мескала (кактуса), был выделен в 1896 году — через несколько веков после того, как его стали использовать в качестве галлюциногенного средства. Кокаин был выделен в 80-х годах XIX века, очищенная субстанция была

использована Зигмундом Фрейдом для лечения морфиновой наркомании. Важным этапом в развитии нейропсихофармакологии стало использование с 1857 года солей брома в качестве седативного и противосудорожного средства — это была первая попытка лечить тревогу и эпилепсию, основанная на научном подходе. Во второй половине XIX века были синтезированы барбитураты и отмечено их седативное, снотворное и противосудорожное действие. Хотя с тех времен синтезировано и опробовано около 2500 препаратов барбитуровой кислоты, лишь несколько из них получили широкое применение. Фенобарбитал — один из наиболее популярных представителей этой группы — был впервые синтезирован в 1912 году. В это же время были разработаны и другие седативные и снотворные вещества, такие как хлоралгидрат (1869) и паральдегид (1882). Оба этих препарата по-прежнему используются клиницистами — через 30 лет после появления бензодиазепинов и через 100 лет после появления барбитуратов.

С появлением очищенных веществ физиологи и биохимики получили возможность проводить с их помощью фундаментальные исследования биологических систем, которые помогли получить важную информацию о механизмах действия этих средств, что, в свою очередь, позволило химикам разработать новые препараты. Эти исследования легли в основу создания эффективных избирательно действующих лекарственных средств и привели около 100 лет назад к выделению фармакологии в самостоятельную дисциплину.

Благодаря развитию химической, биологической и медицинской науки в начале XX века появился целый ряд новых препаратов для лечения самых разных болезней. Хотя был достигнут большой прогресс в создании обезболивающих и противовоспалительных средств, в области предупреждения и лечения инфекций, лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, длительное время не удавалось найти средства, которые бы избирательно ослабляли симптомы неврологических и психиатрических заболеваний. Разумеется, такие исследования сдерживались трудностями изучения человеческого поведения и сложностью головного мозга, а также отсутствием ясности в том, являются ли психические заболевания результатом биологической дисфункции.

В связи с растущим влиянием психоанализа в первой половине XX века фармакологическое лечение психических заболеваний ушло на второй план по отношению к психотерапии. Попытки лечить эти заболевания иными методами ограничивались в то время применением гидротерапии, хирургических вмешательств (префронтальная лоботомия), электросудорожной или лекарственно-индуцированной судорожной терапии. Фармакотерапия заболеваний ЦНС была ограничена применением седативных и снотворных препаратов, в особенности барбитуратов и бромидов, вызывавших неспецифический седативный эффект. Менее демонстративные, но зачастую не менее тяжелые психические расстройства, такие как тревога или эндогенная депрессия, не распознавались и не лечились. Больные прибегали к самолечению, которое обычно предполагало употребление алкоголя и опиоидов. Хотя некоторые лекарственные средства, такие как атропин, физостигмин, барбитураты, применялись для уменьшения симптомов соответственно болезни Паркинсона, миастении и эпилепсии, в целом лечение неврологических заболеваний было практически не разработано, что объяснялось, в том числе, и отсутствием знаний о механизмах функционирования ЦНС.

## Становление нейропсихофармакологии

Середина XX столетия была отмечена зарождением клинической психофармакологии. В 1949 году Cade первым сообщил об эффективности солей лития при мании, а в 1952 году Delay с соавторами продемонстрировали эффективность хлорпромазина при психозе (Cade, 1949, Delay et al., 1952). В отличие от барбитуратов или других седативных и снотворных средств, хлорпромазин, первоначально предназначавшийся для усиления действия препаратов для общей анестезии, избирательно ослаблял многие симптомы шизофрении, не вызывая выраженного седативного эффекта. Вскоре после этого Kline обнаружил, что резерпин — натуральный продукт, получаемый из *Rauwolfia serpentina*, эффективен при шизофрении (Kline, 1954). Экстракты из *R. serpentina* на протяжении нескольких веков использовались в Индии для лечения целого ряда состояний, включая артериальную гипертензию и психические расстройства. Но только в 1945 году, когда резерпин был выделен и очищен, появилась возможность провести его контролируемые клинические испытания. В конце 50-х годов были выявлены свойства антидепрессантов у некоторых антигистаминных препаратов, ныне известных как трициклические антидепрессанты. Аналогичный эффект был отмечен и у противотуберкулезных средств изониазида и ипрониазида, у которых в последующем была выявлена способность тормозить моноаминоксидазу (Kuhn, 1958). Таким образом, к 1960 году психофармакология прочно утвердилась как самостоятельная дисциплина, а мнение о том, что в основе психического расстройства лежат поддающиеся коррекции биохимические изменения, стало приобретать популярность.

С открытием препаратов, избирательно ослаблявших симптомы шизофрении и аффективных расстройств, фармакологи получили возможность изучать биохимические системы, вовлеченные в патогенез этих заболеваний. Brodie и его коллеги из Национального института здоровья первыми установили, что резерпин истощает запасы норадреналина, дофамина, серотонина и гистамина в головном мозге и других тканях (Brodie et al., 1957). Поскольку резерпин эффективно уменьшал симптомы психоза, но вызывал депрессию у психически здоровых людей, исследователи предположили, что шизофрения вызывается избыточностью одного или нескольких нейромедиаторов, тогда как депрессия — результат недостаточной активности одной или нескольких из этих систем. Опираясь на косвенные методы, Carlson предположил, что фенотиазиновые нейролептики (например, хлорпромазин) блокируют дофаминовые рецепторы в головном мозге — эта теория выдержала проверку временем (Carlson, Lindquist, 1963). Исследование Axelrod и его коллег из Национального института здоровья показали, как происходят синтез, накопление и высвобождение моноаминов из нервных окончаний (Axelrod, 1959). Эти результаты позволили выяснить, что трициклические антидепрессанты тормозят обратный захват моноаминов в нервных окончаниях и что изониазид тормозит активность моноаминоксидазы — фермента, обеспечивающего катаболизм этих медиаторов. Оба этих эффекта вели к удлинению действия нейромедиатора в синапсах ЦНС. Важность и клиническая значимость этих открытий стала очевидной, когда новые препараты с аналогичным действием оказались клинически эффективными. Таким образом, впервые стало возможным целенаправленное создание препаратов для лечения неврологических и психиатрических заболеваний.

На протяжении 60-х годов XX века исследования в психофармакологии фокусировались на пресинаптических процессах, в том числе идентификации нейромедиаторов, систем их обратного захвата, ферментов, осуществляющих их синтез и деградацию. Эти исследования подтвердили, что амфетамин стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват моноаминов, особенно дофамина. Именно в этот период для лечения болезни Паркинсона стала

применяться леводопа (Hornykewicz, 1973). Были открыты бензодиазепины, которые революционизировали практику лечения тревоги, расстройств сна и эпилепсии (Zbiden, Randall, 1967). Фундаментальные исследования этих лет установили, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин и глутаминовая кислота служат нейромедиаторами в головном мозге.

Хотя тонкие электрофизиологические исследования показывали, что некоторые препараты для лечения неврологических и психиатрических заболеваний влияют на постсинаптические рецепторы, не было доступных биохимических методов для исследования взаимодействий с рецепторами и постсинаптических процессов. Ситуация изменилась в начале 70-х годов с широким распространением методики связывания рецепторов, разработанной Snyder и его сотрудниками из университета Джонса Хопкинса (Yamamura et al., 1985). Эта простая методика сделала возможным прямое исследование взаимодействия лекарственных средств с пресинаптическими и постсинаптическими рецепторами (Creese et al., 1978). Последующие исследования показали, что, как и предполагал Carlson, антипсихотический эффект лекарственных средств, применяемых при шизофрении, точно соответствует степени их сродства с дофаминовыми D2-рецепторами. Исследование связывания рецепторов показало, что трициклические антидепрессанты не только тормозят обратный захват нейромедиатора, но и являются антагонистами гистаминовых, ацетилхолиновых (мускариновых), серотониновых и альфа-адренорецепторов, что, в частности, объясняет особенности их побочного действия. Исследование связывания позволило охарактеризовать рецепторы, на которые действуют опиоиды, бензодиазепины и противопаркинсонические средства.

## Молекулярные стратегии

Благодаря совершенствованию биохимических, поведенческих, электрофизиологических методик появилась возможность изучать механизм действия лекарственных средств и на основе этого целенаправленно разрабатывать новые лекарственные средства. Эти исследования установили, что отдельные нейромедиаторы действуют одновременно на несколько различных типов рецепторов. Это сделало возможным разработку новых, более селективных агонистов и антагонистов рецепторов, которые были безопаснее, чем существующие препараты. Разработка веществ, селективно действующих на различные типы рецепторов, остается основным направлением развития нейропсихофармакологии и в настоящее время. Этот подход доказал свою плодотворность с появлением флуоксетина и других *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)*, которые благодаря более высокой безопасности вытесняют из практики лечения депрессии трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы.

В настоящее время фармакологи все шире применяют методы молекулярной биологии для решения нейропсихофармакологических проблем. Все чаще прибегают к выделению и клонированию генов, кодирующих белки, важные для поддержания структуры и функционирования нейронов. Эти исследования, например, доказали существование различных по структуре и фармакологическим свойствам рецепторов практически ко всем известным на сегодняшний день нейромедиаторам. Возможность экспрессировать определенные типы рецепторов в культурах клеток через механизм трансфекции облегчила разработку лекарственных средств, способных селективно взаимодействовать с этим типом рецепторов (Tallman, Dahl, 1994). Разработка противомигренозного препарата суматриптана, нейролептика оланзапина, снотворного золпидема — была результатом реализации именно такого подхода. Возможность

исследовать функции нейронов на молекулярном уровне позволила получить новые данные о процессах адаптации нейронов на фоне длительного действия препарата.

Современные разработки нейропсихотропных средств все чаще основаны на достижениях молекулярной генетики, которая выделила генные аллели, ответственные за возникновение быстро расширяющегося круга неврологических и психиатрических заболеваний. Например, идентифицированы мутации, лежащие в основе болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера, миотонической дистрофии, изучены молекулярные механизмы развития этих заболеваний. Установлена связь биполярного расстройства (маниакально-депрессивного психоза) с генами на 18-й хромосоме (Berretini et al., 1994), а синдрома дефицита внимания с гиперактивностью — с определенным аллелем дофаминавого D4-рецептора.

Возможность изолировать отдельные аллели генов человека, вызывающие заболевания головного мозга, позволила разработать новый эффективный метод изучения патофизиологии этих состояний и разрабатывать препараты, избирательно действующие на эти механизмы. Например, первоначально стратегия лечения сенильной деменции была основана на применении препаратов, которые усиливали церебральные функции и были известны как ноотропы, хотя механизм их действия оставался неясным. Благодаря клонированию гена *белка-предшественника амилоида (БПА)* — источника амилоидного белка сенильных бляшек — патоморфологического маркера болезни Альцгеймера, — стало возможным изучение метаболизма БПА на экспериментальной модели. Более того, когда мутантный ген БПА, ответственный за возникновение пресенильной формы болезни Альцгеймера, был встроен в геном мышей, это привело к появлению сенильных бляшек, содержащих человеческий амилоид. Несомненно, что после того, как будут идентифицированы гены человека, ответственные за возникновение психических заболеваний, в том числе биполярного, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, их аналогичным образом можно будет встроить в геном мышей и получить лабораторную модель для разработки лекарственных средств (Holsboer, 1997).

## ОСНОВЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ

### Нейрон

Нейрон — высокоспециализированная (как анатомически, так и биохимически) клетка, способная получать, обрабатывать и передавать информацию (рис. 1.1). В отличие от других клеток, например, гепатоцитов, после созревания нейрон не может быть заменен путем клеточного деления. «Незаменимость» нейронов важно учитывать в клинической практике — именно она делает необходимым раннее вмешательство с целью предотвращения гибели нейронов.

Нейроны состоят из четырех структурных компонентов: 1) тела клетки, или перикариона, которое содержит ядро и структуры, синтезирующие белки; 2) дендритов — отростков, воспринимающих сигналы и передающих их к телу клетки; 3) аксона — отростка, отходящего от тела клетки и передающего сигналы другим нейронам; 4) терминального разветвления (бутона), которое формирует синапсы для

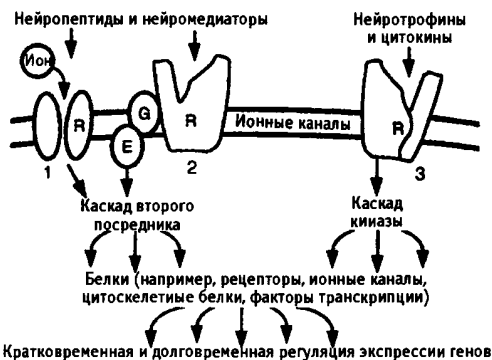
химической передачи сигналов другим нейронам.

Синтез белков, контролируемый генами ядерной ДНК, происходит, главным образом, в перикарионе и поддерживает структуру и функцию всей клетки. Синтез белка происходит благодаря процессу транскрипции, в ходе которого ДНК выступает матрицей для синтезируемой на ее основе *транспортной РНК (тРНК)*. Транспортная РНК подвергается далее определенным преобразованиям и переправляется из ядра в окружающий его эндоплазматический ретикулум. Там информация транслируется в белковую структуру с помощью рибосом. Недавние исследования показали, что некоторые тРНК транспортируются в дендриты для синтеза белка непосредственно в них.

Аксон — покрытый оболочкой трубчатый отросток, отходящий от тела нервной клетки, проводит электрические импульсы к нервным окончаниям. Нейроны имеют один аксон. Он может разветвляться в различной степени — в зависимости от числа нейронов, с которыми он образует синапсы. Некоторые нейроны имеют строго ограниченные зоны иннервации — они необходимы для очень точной передачи информации. Другие нейроны (например, моноаминергические нейроны ретикулярной формации) имеют диффузное и разветвленное аксональное древо, контактирующее буквально с сотнями миллионов нейронов (Coyle, 1986).

Синапс — специализированная структура, которая служит для передачи сигналов от одного нейрона на другой. Он состоит из синаптического бутона на окончании аксона и прилегающего рецептивного поля на дендрите или перикарионе соседнего нейрона. Сообщение между нейронами опосредуется, главным образом, химическими передатчиками — нейромедиаторами, высвобождаемыми пресинаптическим терминальным бутоном. Нейромедиаторы активируют рецепторы на постсинаптическом нейроне, которые транслируют закодированное сообщение (см. рис. 1.1). Синтез некоторых нейромедиаторов (например, норадреналина) регулируется локально внутри пресинаптического терминального бутона. С другой стороны, нейропептиды синтезируются с помощью тРНК-зависимого процесса в перикарионе и далее транспортируются в терминальный бутон для накопления и высвобождения.

Возбудимость — важнейшее свойство мембраны нейронов, благодаря которому клетка интегрирует информацию подобно транзистору. Между внутренней и наружной поверхностями мембраны поддерживается электрохимический градиент, избирательно регулирующий ток иона внутрь клетки или из клетки. Распределение ионов по отношению к мембране регулируется, по меньшей мере, двумя факторами.



**Рис. 1.1.** Основные классы рецепторов  
Схематическое изображение трех основных классов рецепторов: 1) ионотропные рецепторы (лиганд-зависимые ионные каналы); 2) метаболитные рецепторы, сопряженные с G-протеином, вызывающие изменения внутриклеточного метаболизма через систему второго посредника; 3) рецепторы тирозинкиназы, опосредующие действие нейротрофинов и цитокинов через активацию факторов транскрипции

Один из них — ионные насосы (помпы), которые содержатся в мембране и потребляют клеточную энергию в виде АТФ. С помощью ионных насосов два иона натрия, выходящие из клетки, обмениваются на один ион калия, входящий в клетку. Это создает отрицательный потенциал величиной 70 мВ, свойственный мембране нейрона в состоянии покоя. При деполяризации мембраны нейрона происходит активация натриевых ионных каналов, что приводит к генерации потенциала действия в аксонном бугорке. Потенциал действия распространяется в антероградном направлении с помощью потенциал-зависимых натриевых каналов, представляющих собой второй тип ионно-регулирующего механизма. Эти каналы последовательно открываются подобно падающей стопке домино. Важную роль в настройке возбудимости нейронов имеют калиевые и кальциевые каналы, многие из которых являются мишенью для действия лекарственных средств.

Дендриты и тела нейронов постоянно суммируют возбуждающие и тормозные сигналы, поступающие к ним от других клеток, — с тем, чтобы определить, следует ли нейрону генерировать потенциал действия или нет. Этот процесс происходит по принципу «все или ничего»: как только деполяризация в области аксонального бугорка превысит определенный порог, происходит генерация потенциала действия.

Интересно, что возбуждающие терминалы, как правило, концентрируются в дистальной части дендритов, а ингибиторные терминалы преимущественно контактируют с проксимальной частью дендритов и перикарионом. Благодаря этому анатомическому распределению именно ингибиторные терминалы играют доминирующую роль в процессе принятия решения о генерации потенциала действия.

## Нейромедиаторы

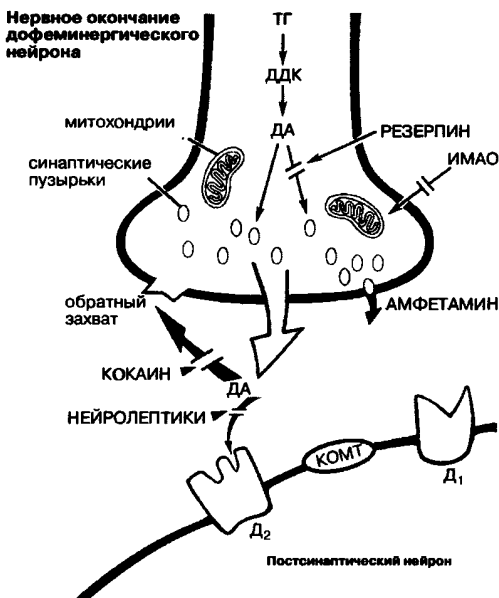
Передача информации от пресинаптического нервного окончания к клетке-мишени, в роли которой могут выступать другой нейрон, глиальная клетка или мышца, происходит с помощью специального химического вещества — нейромедиатора. Механизм действия, а также побочные эффекты большинства средств, применяемых для лечения заболеваний ЦНС, связаны с их способностью влиять на нейромедиаторные процессы в головном мозге (Cooper et al., 1991). Поэтому знание основных принципов химической нейротрансмиссии и основных классов нейромедиаторов служит основой для понимания терапевтического действия большинства веществ, действующих на ЦНС. Дофаминергический нейрон может служить моделью для объяснения этих процессов (рис. 1.2) и демонстрации того, как через нейромедиаторные механизмы можно фармакологически влиять на функции мозга.

Тела клеток, образующих основные дофаминергические системы, расположены в черной субстанции — области среднего мозга, названной так из-за особой окраски, зависящей от пигмента нейромеланина, а также в вентромедиальной части покрышки среднего мозга. Нейроны черной субстанции образуют густо разветвленную сеть окончаний в хвостатом ядре и скорлупе. Примерно 15% синаптических окончаний в этих регионах — дофаминергические. Дофаминергические нейроны вентральной покрышки среднего мозга оканчиваются в прилежащем ядре (центре подкрепления), лобной коре, поясной коре и гиппокампе.

Дофамин синтезируется из L-тирозина — аминокислоты, не оказывающей какого-либо нейрофизиологического действия. Тирозингидроксилаза превращает тирозин в L-ДОФА (дигидроксифенилаланин). L-ДОФА с помощью ДОФА-декарбоксилазы — цитозольного фермента, как и тирозин, сконцентрированного в нервных окончаниях, превращается в дофамин. Синтезированный дофамин накапливается в пузырьках, которые защищают его от ферментной деградации, происходящей под действием *моноаминоксидазы (МАО)*, и обеспечивают высвобождение медиатора в синаптическую щель при деполяризации нервного окончания. Уровень дофамина в нервных окончаниях остается относительно постоянным, несмотря на значительные колебания активности нейронов, что объясняется тонкой регуляцией его синтеза. Снижение образования дофамина происходит благодаря торможению активности тирозингидроксилазы. При высвобождении дофамина ингибция фермента уменьшается, и это приводит к увеличению продукции медиатора. В период высокой активности нейронов тирозингидроксилаза фосфорилируется, что повышает ее аффинитет к кофактору птеридину и, следовательно, эффективность синтеза дофамина (Nose et al., 1985). При стойком повышении активности дофаминергического нейрона повышенный расход дофамина компенсируется увеличением синтеза тирозингидроксилазы в перикарионе (индукция фермента), которая затем транспортируется по аксону к нервным окончаниям.

Регуляция синтеза дофамина на уровне тирозингидроксилазы объясняет, почему именно леводopa, а не L-тирозин эффективна в лечении болезни Паркинсона. Из-за неизбежного торможения активности тирозингидроксилазы по механизму обратной связи экзогенный L-тирозин мало бы влиял на синтез дофамина, в то время как ДОФА-декарбоксилаза — высокоскоростной фермент, не подверженный ингибции. Таким образом, прием L-ДОФА, которая проникает через гематоэнцефалический барьер, попадает в дофаминергические терминали и быстро превращается там в дофамин, повышает запасы нейромедиатора в окончаниях, число которых при болезни Паркинсона сокращается.

Выделившийся в синаптическую щель дофамин инактивируется с помощью двух ферментативных процессов. Во-первых, с помощью моноаминоксидазы (МАО) — фермента, локализованного в нервных окончаниях на наружной мембране митохон-



**Рисунок 1.2.** Дофаминергический синапс. Показаны основные компоненты дофаминергического синапса и точки приложения лекарственных препаратов, влияющих на дофаминергическую передачу. ТГ — тирозингидроксилаза, ДДК — ДОФА-декарбоксилаза, ДА — дофамин, ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.



дрий и катализирующего дезаминирование медиатора. Существуют два генетически различных типа MAO: MAO типа А, который преимущественно катаболизирует норадреналин, серотонин и дофамин, и MAO типа В, который действует на более широкий круг субстратов, включающий биогенные амины и фенетиламины. Ингибиторы MAO используют для усиления активности дофаминергических систем при болезни Паркинсона, а также для повышения уровня норадреналина и серотонина в мозге при депрессии. Локализованный на внешней поверхности нейронов и глиальных клеток, фермент *катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ)* инактивирует дофамин путем метилирования одной из его гидроксильных групп. Совместно или по отдельности дезаминирование и О-метилирование обеспечивают инактивацию дофамина, превращая его в метаболиты, не способные взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами.

Ферментативная инактивация не играет ведущей роли в прекращении действия дофамина в синапсе. Скорее, эта роль принадлежит механизмам обратного захвата в пресинаптическом окончании. Процесс обратного захвата, который запускается изменением трансмембранного градиента натрия, опосредуется специальным транспортным белком (транспортёром), который переносит дофамин из внеклеточного пространства в цитоплазму. Транспортёр дофамина относится к семье генетически близких белков, включающих и другие специфические нейромедиаторные транспортеры, в том числе для норадреналина, серотонина, глутамата, ГАМК.

Транспортёр дофамина — точка приложения действия кокаина, амфетамина и метилфенидата (Pacholczyk et al., 1991). Тормозя связывание дофамина с транспортёром, эти препараты повышают внеклеточную концентрацию нейромедиатора, удлинняя и усиливая стимуляцию дофаминовых рецепторов. Исследования показывают, что эйфорогенное действие и способность вызывать пристрастие у кокаина и других психостимуляторов напрямую зависят от их способности усиливать постсинаптическое действие дофамина, тормозя его обратный захват в нейронах прилежащего ядра.

Постсинаптическое действие дофамина опосредуется целым семейством рецепторов (см. рис. 1.1). Они кодируются генами, которые продуцируют рецепторы, сопряженные с G-протеинами (G — отражает тот факт, что белок связывается с гуаниновыми нуклеотидами). Благодаря G-протеину стимуляция рецептора приводит к изменению внутриклеточного метаболизма. С помощью молекулярно-биологических методов удалось выделить несколько различных G-протеинов (Simon et al., 1991). Дофаминовые D1- и D5-рецепторы сопряжены с Gs G-протеином, который активирует аденилатциклазу и усиливает продукцию *циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)* — второго (внутриклеточного) посредника. D2-, D3- и D4-рецепторы сопряжены с Gi-протеином, который, наоборот, тормозит активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. D1- и D2-рецепторы широко представлены в различных отделах головного мозга, получающих дофаминергическую иннервацию, в то время как D3-, D4-, D5-рецепторы преимущественно обнаружены в кортиколимбических зонах головного мозга.

Дофаминовый D2-рецептор может блокироваться нейрорептиками (например, хлорпромазином, галоперидолом, оланзапином), которые используются для лечения шизофрении и других психотических расстройств. Наоборот, бромокриптин, перголид и лизурид стимулируют дофаминовые D2-рецепторы и используются для ослабления симптомов болезни Паркинсона. Существует четкая корреляция между клинической эффективностью антипсихотических средств и их сродством к D2-ре-

цепторам (Creese et al., 1976). Этот механизм действия также объясняет способность нейролептиков вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, например, паркинсонизм или дистонию. Таким образом, блокируя дофаминовые D2-рецепторы в хвостатом ядре и скорлупе, эти лекарственные средства способны имитировать дефицит дофамина, характерный для болезни Паркинсона. При длительном использовании типичные нейролептики могут также вызвать позднюю дискинезию — двигательное расстройство, которое может быть необратимым. Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии показывают, что терапевтический эффект нейролептиков в виде уменьшения психоза развивается в том случае, когда они блокируют не менее 70% D2-рецепторов. Поскольку дофаминовые рецепторы локализованы также в лимбической системе и коре, где представлены D3- и D4-рецепторы, к которым типичные нейролептики, и особенно атипичные нейролептики (такие как клозапин) также имеют высокое сродство, предполагают, что через эти рецепторы могут быть опосредованы некоторые из антипсихотических эффектов нейролептиков.

Сходные механизмы регуляции синтеза, высвобождения и инактивации существуют и для других классических нейромедиаторов, например, норадреналина, адреналина, серотонина, ацетилхолина, гистамина. Рецепторы ко всем этим медиаторам сопряжены с G-протеином, опосредующим эффект их стимуляции (табл. 1.1). Два заметных исключения из этого правила составляют никотиновые ацетилхолиновые и серотониновые 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы. Оба этих типа рецепторов представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы, которые пропускают натрий и, в меньшей степени, кальций.

**Таблица 1.1.** Классические нейромедиаторы

| Нейромедиатор  | Лекарственные препараты         | Показания   | Механизм действия                 |
|----------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| Дофамин        | Нейролептики                    | Психоз  | Блокада D2-рецепторов             |
|                | Психостимуляторы                | Дефицит внимания  | Торможение обратного захвата      |
|                | Бромокриптин и др.              | Нарколепсия   | Стимуляция D2-рецепторов          |
| Норадреналин   | Антидепрессанты                 | Болезнь Паркинсона  | Торможение обратного захвата      |
| Серотонин      | Антидепрессанты                 | Депрессия, дефицит внимания   | Торможение обратного захвата      |
| Ацетилхолин    | Антидепрессанты                 | Депрессия, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство | Торможение обратного захвата      |
|                | Стимуляторы когнитивных функций | Болезнь Альцгеймера   | Торможение ацетилхолинэстеразы    |
| Глицин<br>ГАМК | Бензотропин и др.               | Паркинсонизм  | Блокада мускариновых рецепторов   |
|                | Стрихнин                        |   | Блокада рецепторов                |
|                | Бензодиазепины                  | Возбуждение, тревога, мышечное напряжение                                 | Модуляция ГАМК-А рецепторов       |
|                | Барбитураты                     | Эпилепсия, анестезия  | Модуляция ГАМК-А рецепторов       |
|                | Баклофен                        | Спастичность  | Стимуляция ГАМК-В рецепторов      |
| Глутамат       | Габалентин                      | Эпилепсия   | Торможение обратного захвата ГАМК |
|                | Кетамин                         | Анестезия   | Блокада NMDA-рецепторов           |

## Аминокислотные нейромедиаторы

Аминокислотные нейромедиаторы заслуживают обсуждения не только в силу того, что они являются примером синтеза нейромедиаторов из неактивных предшественников, но и благодаря той важной роли, которую они играют при многих заболеваниях ЦНС. Глутамат является основным возбуждающим медиатором в головном мозге и служит передатчиком примерно в 40% его синапсов. Аминокислоты содержатся в плазме и являются строительным материалом для синтеза белков. Эти свойства кажутся несовместимыми с ролью нейромедиатора, который должен оказывать крайне ограниченное физиологическое действие. Тем не менее очень активные и избирательные транспортные процессы и катаболические ферменты поддерживают крайне низкую концентрацию аминокислотных медиаторов во внеклеточном пространстве мозга. Например, в определенных зонах мозга внутриклеточная концентрация глутамата достигает 5мМ, в то время как его концентрация в спинномозговой жидкости — примерно 0,5 мкМ. Таким образом, соотношение внутриклеточной и внеклеточной концентрации глутамата достигает 10 000:1.

**Глутамат.** Глутаматергические нейроны составляют большинство возбуждающих нейронов в головном мозге и широко распространены в ЦНС. К числу глутаматергических относятся первичные сенсорные афференты, лиановидные волокна и гранулярные клетки в мозжечке, возбуждающие связи таламуса с корой больших полушарий, пирамидные нейроны коры. Глутамат сконцентрирован в везикулах, содержащихся в нервных окончаниях. Из везикул он высвобождается в синаптическую щель при деполяризации терминальных бутонов. Нейромедиаторное действие глутамата контролируется переносчиками (транспортёрами), встроенными в мембрану пресинаптических окончаний и глиальных клеток, которые таким образом ограничивают зону действия медиатора перисинаптической областью. Функционирование переносчика зависит от градиента натрия между внутренней и внешней поверхностями мембраны нейронов и глиальных клеток. При недостатке энергообеспечения (например, при ишемии или гипоксии) градиент натрия исчезает, что приводит к массивному высвобождению глутамата в межклеточное пространство.

Постсинаптическое действие глутамата опосредовано двумя типами рецепторов: ионотропными (иГлур, глутамат-зависимыми ионными каналами) и метаботропными (мГлур) (рис. 1.1). Последние сопряжены с G-протеином и системой второго (внутриклеточного) посредника (Schoepp, Conn, 1993). Ионотропные рецепторы, в свою очередь, подразделяются по именам своих селективных агонистов на три типа — *NMDA* (*N*-метил-*D*-аспартат), *AMPA* (*альфа*-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проионат) и *KA* (*каинат*). *NMDA*-рецепторы представляют собой потенциал-зависимые катионные каналы, *AMPA/KA*-рецепторы — потенциал-независимые катионные каналы. В настоящее время удалось клонировать гены, кодирующие эти белки, которые, собираясь из субъединиц, формируют ионные каналы. Выявлено исключительное многообразие их биофизических и фармакологических характеристик (Seeburg, 1993).

Глутамат, действующий на *AMPA/KA*-рецепторы, — основной источник возбуждающих постсинаптических потенциалов. *NMDA*-рецепторы при нормальном мембранном потенциале покоя (–70 мВ) инактивированы, поскольку  $Mg^{2+}$  блокирует канал. После деполяризации нейрона посредством активации *AMPA/KA*-рецепто-

ров,  $Mg^{2+}$  из канала NMDA-рецептора удаляется, и рецептор может активироваться глутаматом. Хотя NMDA-рецепторы тоже способствуют деполяризации, увеличивая поток ионов натрия, но каналы, связанные с этим типом рецепторов, достаточно велики, чтобы пропускать в клетку и ионы  $Ca^{2+}$ . Этот ион, в свою очередь, активирует различные внутриклеточные системы, в том числе синтетазу оксида азота, которая продуцирует оксид азота (NO) из аргинина. Оксид азота — газ, диффундирующий сквозь клеточные мембраны и способный оказать влияние на множество соседних клеток. Среди возможных мишеней оксида азота — гуанилатциклаза, которая катализирует синтез циклического ГМФ (цГМФ), еще одного «второго посредника». Таким образом, активация NMDA-рецепторов оказывает как прямое локальное возбуждающее действие на отдельные нейроны, так и более диффузный метаболический эффект на окружающие нейроны и их отростки через стимуляцию продукции NO.

NMDA-рецепторы играют решающую роль в процессах синаптической пластичности, известной как долговременная потенция, которая непосредственно связана с механизмами памяти. Этот феномен, впервые обнаруженный в гиппокампе, участвует в формировании следов памяти, состоит в изменении эффективности синаптической передачи в зависимости от интенсивности ее использования (Bliss, Collinridge, 1993). Долговременная потенция была продемонстрирована, когда пресинаптические глутаматергические окончания подвергали электрической стимуляции и регистрировали реакции постсинаптического нейрона. При низком уровне пресинаптической стимуляции регистрировался пропорциональный постсинаптический возбуждающий ответ. Но если пресинаптической аксон стимулировался с высокой частотой (около 100 мГц), эффективность синаптической передачи стойко усиливалась — так что исходный уровень пресинаптической стимуляции вызывал гораздо более значительный постсинаптический возбуждающий эффект. Таким образом, в этих условиях реакция на определенный уровень стимуляции значительно усиливалась в зависимости от предшествующей активности.

Неудивительно, что препараты, блокирующие каналы, связанные с NMDA-рецепторами, например, фенциклидин («ангельская пыльца») и кетамин, представляют собой диссоциативные анестетики, способные вызывать нарушения памяти. Под влиянием субанестетических доз этих препаратов могут возникать удивительные психомоторные феномены. Так, фенциклидин и кетамин способны вызвать у здоровых людей полный спектр симптомов шизофрении, в том числе бред, расстройства мышления, негативные симптомы, когнитивные нарушения лобного типа. Этот эффект подтверждает гипотезу, что симптомы шизофрении связаны со снижением активации кортико-лимбических NMDA-рецепторов (Olney, Farber, 1995).

Постоянная активация глутамат-зависимых ионных каналов приводит к определенному типу дегенерации нейронов. Этот феномен, обозначаемый как «эксайтотоксичность», впервые был описан Olney (1969), который показал, что назначение мононатриевой соли глутамата новорожденным крысам вызывает избирательную дегенерацию нейронов аркуатного ядра, при этом аксоны, проходящие через эту зону, и окружающая глия оставались интактными. Последующие исследования выявили корреляцию между нейротоксическими свойствами и возбуждающим эффектом агонистов глутаматных рецепторов. Массивная активация глутамат-зависимых ионных каналов вызывает быстрый некроз нейронов, возникающий в результате массивного входа  $Na^+$ ,  $H_2O$  и  $Ca^{2+}$ . Недавние исследования показали, что постоянная слабая

активация глутамат-зависимых ионных каналов вызывает отставленную нейрональную дегенерацию, связанную с механизмами программированной гибели клеток, или апоптоза (Simonian, Coyle, 1996). Окислительный стресс с накапливающимся повреждением ДНК нейронов может быть важным фактором, опосредующим глутаматную нейротоксичность и запускаящим апоптоз.

Поскольку нарушение регуляции глутаматергической передачи может быть вовлечено в патогенез целого ряда нейродегенеративных заболеваний, вложены большие инвестиции в разработку средств, блокирующих эксайтотоксический феномен, в том числе блокаторов и модуляторов глутаматных рецепторов, а также ингибиторов постсинаптических внутриклеточных процессов, способствующих развитию окислительного стресса и апоптоза нейронов. Вероятно, подобные лекарства вскоре появятся в клиниках и позволят излечивать заболевания, которые в настоящее время считаются некурабельными. Глутаматергические механизмы могут также иметь важное значение при гипоксическом и ишемическом повреждении головного мозга. Локальная или глобальная гипоперфузия мозга при тромбоэмболии, остановке кровообращения или утоплении приводит к нарушению доставки кислорода и нарушению окислительного метаболизма глюкозы — основного источника АТФ в мозге (Choi, Rothman, 1990). Так как транспортные процессы, поддерживающие низкую концентрацию глутамата во внеклеточном пространстве, энергозависимы, уменьшение образования АТФ приводит к нарушению нормального градиента глутамата и резкому повышению его содержания во внеклеточном пространстве. Это ведет к массивной активации глутаматных рецепторов и дегенерации нейронов. В центральной области ишемии, где кровоток снижается до нуля, быстро развивается некроз, но ее окружает более обширная область сниженной оксигенации (ишемическая полутень, или пенумбра), в которой происходит отставленная гибель нейронов. В зависимости от локализации поражения и типа инсульта отставленная гибель нейронов может быть опосредована AMPA/KA-рецепторами или NMDA-рецепторами. В связи с этим представляется целесообразным экстренное вмешательство с одновременным введением тромболитика и блокатора глутаматных рецепторов — возможно, что именно такой подход со временем станет стандартным при лечении инсульта. Кроме того, возможно, что препараты, действующие на глутаматные рецепторы или влияющие на пострецепторные механизмы, будут использовать профилактически — при высоком риске кардиогенной эмболии или гипоперфузии (например, при операциях на открытом сердце).

Болезнь Гентингтона — наследственное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся хореоатетозом, прогрессирующей деменцией и другими психическими расстройствами. Мутация, ответственная за возникновение заболевания, передается аутосомно-доминантным путем и характеризуется экспансией тринуклеотидных повторов *цитозин-аргинин-гуанина (ЦАГ)*, что приводит к резкому увеличению численности глутаминовых остатков в белке гентингтине (MacDonald, Gusella, 1996). Патоморфологические изменения, свойственные болезни Гентингтона, оказалось возможным воспроизвести на лабораторных животных путем введения в стриатум агониста NMDA-рецепторов. Подобный метод воссоздает избирательную дегенерацию нейронов, характерную для болезни Гентингтона. Хотя точные механизмы дегенерации нейронов при болезни Гентингтона остаются неизвестными, можно предположить, что аномальный гентингтин сенсibilизирует нейроны к токсическому эффекту, опосредованному NMDA-рецепторами. Учитывая роль окислительного стресса в этом процессе, не вызывает удивления тот факт, что витамин Е (мембранный чистильщик свободных радикалов), как показали предварительные клинические испытания, способен замедлять прогрессирование болезни Гентингтона при назначении на ранней стадии заболевания.

Боковой амиотрофический склероз — заболевание, связанное со старением, характеризуется прогрессирующей дегенерацией двигательных нейронов и пирамидных клеток моторной коры. На клеточных культурах показано, что слабая, но постоянная активация глутаматных рецепторов вызывает селективную дегенерацию двигательных нейронов, причем этот процесс

предотвращается блокаторами AMPA/KA-рецепторов. Клинические исследования показали, что у больных БАС повышен уровень глутамата в *цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)*. Более того, в наследственных (семейных) случаях БАС выявлен ряд мутаций в гене, кодирующем супероксиддисмутазу — основной фермент, защищающий от окислительного стресса (Deng et al., 1993). Поскольку окислительный стресс — промежуточный этап в отставленной индуцированной глутаматом нейрональной дегенерации, эта находка поддерживает гипотезу, что глутамат-зависимый эксайтотоксический эффект может быть основным звеном патогенеза данного заболевания. Этот вывод подтверждают и результаты патоморфологических исследований, выявившие снижение численности пресинаптических переносчиков глутамата у больных со спорадической формой БАС.

В отношении болезни Альцгеймера (БА) имеются данные, что непосредственной причиной дегенерации нейронов при этом заболевании является агрегация амилоидного белка с образованием сенильных бляшек (Sandbrink et al., 1996). Белок — предшественник амилоида (БПА) — гликопротеин, располагающийся на поверхности клеток, в норме представлен в головном мозге и других тканях. Он может метаболизироваться двумя путями, в одном из которых превращается в амилоидный белок. Мутации в гене БПА, выявленные в семейных случаях БА с ранним началом, способствуют катаболизму белка по пути, ведущему к образованию амилоидного белка. Кроме того, более часто встречающиеся мутации в генах на 14-й и 1-й хромосомах, кодирующих соответственно пресенилин 1 и пресенилин 2, также способствуют катаболизму БПА по этому же пути. Показано, что агрегированный амилоид сенсibiliзирует нейроны к глутамат-индуцированному эксайтотоксическому действию и способствует образованию активных форм кислорода, которые могут потенцировать токсичность глутамата (в силу повышенной чувствительности пресинаптических переносчиков глутамата к окислительному повреждению). Соответственно, центрально действующие антиоксиданты, такие как аспирин, эстрогены, витамин Е, возможно, способны замедлять прогрессирование заболевания или отсрочить его клинический дебют.

**Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК).** Клетки, использующие ГАМК в качестве нейромедиатора, являются основным типом тормозных нейронов в головном мозге. Установлено, что ГАМКергические синапсы составляют примерно 40% от общего числа синапсов в головном мозге. Таким образом, ГАМКергические нейроны широко распространены в головном мозге. К ним относятся тормозные вставочные нейроны в кортико-лимбических областях, проекционные нейроны хвостатого ядра и скорлупы, клетки Пуркинье в мозжечке, тормозные нейроны локальных кругов в спинном мозге. Поскольку ГАМКергические нейроны играют доминирующую роль в сдерживании нейрональной активности, блокаторы ГАМК-рецепторов вызывают генерализованные эпилептические припадки. Локализация ГАМКергических синапсов способствует выполнению ими тормозной функции, поскольку они концентрируются на проксимальных участках дендритов и телах клеток. Таким образом, именно ГАМКергические влияния определяют, достаточна ли вызванная глутаматом локальная деполяризация для того, чтобы генерировать потенциал действия.

Синтез ГАМК катализируется глутаматдекарбоксилазой, которая превращает глутамат в ГАМК в цитоплазме терминальных бутонов. Вновь образованная ГАМК накапливается в везикулах, которые обеспечивают не только хранение ГАМК, но и регулируемое высвобождение медиатора в синапс, а также защищают ГАМК от инактивации ферментом ГАМК-трансаминазой, локализованным в наружных слоях мембраны митохондрий. ГАМК, выделившаяся в синаптическую щель после деполяризации пресинаптической терминали, инактивируется, главным образом, на-

трий-зависимым высокоизбирательным переносчиком, который вновь аккумулирует нейромедиатор в пресинаптическом окончании.

Постсинаптическое действие ГАМК опосредовано двумя типами рецепторов: ионотропными (ГАМК-зависимым ионным каналом, ГАМК<sub>A</sub>) и метаботропными (сопряженными с G-протеином — ГАМК<sub>B</sub>). ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы — точка приложения баклофена (миорелаксанта, применяемого для лечения спастичности). ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы являются основной мишенью для нескольких классов лекарственных средств, действующих на ЦНС. Активация ионофорного комплекса этих рецепторов самой ГАМК или другими их агонистами приводит к открытию каналов для ионов хлора, что ведет к гиперполяризации нейронов. Гиперполяризация сопровождается дополнительным снижением трансмембранного потенциала, что уменьшает возбуждающий эффект глутамата и повышает порог генерации потенциалов действия.

Идентифицировано семейство генов, кодирующих полипептиды, из которых формируется гетеромерный ГАМК-зависимый ионный канал (Levitan et al., 1988). Выявлена значительная гетерогенность ГАМК-рецепторов по фармакологическим и биофизическим свойствам. На некоторых ионотропных ГАМК-рецепторах имеется особый аллостерический участок — бензодиазепиновый рецептор. Связываясь с этим участком, бензодиазепины усиливают чувствительность рецептора к ГАМК. Таким образом, агонисты бензодиазепиновых рецепторов являются непрямыми модуляторами функции ГАМК-рецепторов и требуют присутствия ГАМК для осуществления своего снотворного, анксиолитического, миорелаксирующего и противосудорожного эффекта.

Поскольку ГАМК играет ведущую роль в регуляции возбудимости нейронов, не вызывает удивления тот факт, что механизм действия целого ряда противосудорожных препаратов связан именно с влиянием на ГАМКергическую передачу. Барбитураты, в том числе фенобарбитал, по-видимому, удлиняют время открытия канала, связанного с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором, усиливая реакцию на нейромедиатор. Недавно появившийся антиконвульсант габапентин влияет на обратный захват ГАМК и удлиняет ее синаптическое действие.

## Нейропептиды

На протяжении последних двух десятилетий неуклонно росло количество выявленных в мозге нейропептидных молекул, выполняющих сигнальные функции (Hokfelt, 1991). В отличие от традиционных нейромедиаторов, которые синтезируются с помощью ферментов, локализованных в нервных окончаниях, нейропептиды продуцируются в теле нейрона. Синтез нейропептидов, представляющих собой мелкие белковые молекулы, обеспечивается мРНК, которая транскрибируется с ядерной ДНК. Таким образом, содержание нейропептидов в нервных окончаниях зависит исключительно от синтеза, преобразования веществ в теле клетки и их транспортировки в нервные окончания. Соответственно, нейропептид-содержащие нейроны не столь быстро реагируют на повышенное высвобождение нейромедиатора, как моноаминергические или глутаматергические нейроны, поскольку имеется временная задержка между синтезом нейропептида в теле клетки и его транспортом в нервные окончания.

Один из наиболее интригующих аспектов синтеза нейропептидов заключается в том, что один ген часто предопределяет продукцию множества нейропептидов, а спектр пептидов, кодируемых одним геном, может существенно варьировать в зависимости от типа нейронов. Это многообразие возникает уже после транскрипции гена, кодирующего белок-предшественник. В большинстве генов последовательность нуклеотидов, кодирующих белковую молекулу (так называемые «экзоны»), перемежаются с некодирующими участками — «интронами». В процессе транскрипции гена образуется первичная мРНК, которая является полной копией ДНК и, следовательно, содержит как экзоны, так и интроны. Но прежде чем она покинет ядро, направляясь к месту трансляции, происходит удаление интронов и сшивание («сплайсинг») экзонов в окончательную (зрелую) форму мРНК. Многообразие нейропептидов, кодируемых одним геном, объясняется тем фактом, что первичная мРНК в разных клетках может подвергаться сплайсингу различными способами. Включение или исключение тех или иных экзонов в зрелую форму цитоплазматической мРНК может вести к продукции разных пептидов. Проопиомелакортин (ПОМК) представляет особый интерес, так как содержит последовательности нескольких активных пептидов с различными биологическими функциями, которые по-разному продуцируются в клетках гипофиза и нейронах. К их числу относятся бета-липопротеин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), бета-эндорфин, *меланоцистимулирующий гормон (МСГ)* и меланокортин. Поскольку число идентифицированных нейропептидов, выполняющих функции нейромедиаторов, неуклонно растет, со временем они, несомненно, станут важными мишенями для новых средств, действующих на ЦНС (табл. 1.2).

Вновь синтезированные молекулы нейропептидов упаковываются в везикулы, которые транспортируются в нервные окончания. До недавнего времени считалось, что нейроны высвобождают только один тип нейромедиатора. Однако исследования показали, что нейропептиды содержатся в тех же самых нейронах, которые используют для передачи возбуждения различные классические нейромедиаторы. Более того, нейрофизиологические данные показывают, что нейропептиды высвобождаются преимущественно в периоды высокой пресинаптической активности нейронов, в то время как другие нейромедиаторы высвобождаются пропорционально числу пресинаптических потенциалов действия. Таким образом, нейропептиды, по-видимому, участвуют в модуляции функции других нейромедиаторов. Эту гипотезу подтверждает тот факт,

**Таблица 1.2. Нейропептиды**

| Нейропептид                   | Функции                                 |
|-------------------------------|---|
| АКТГ                          | Секреция кортикостероидов               |
| Кортикотропин-релизинг фактор | Центральная регуляция стресса и тревоги |
| Холецистокинин                | Регуляция аппетита                      |
| Пролактин                     | Лактация                                |
| Вазопрессин                   | Компульсивное поведение (?)             |
| Энкефалин, эндорфин           | Подавление боли                         |
| Нейротензин                   | Антипсихотическое действие (?)          |
| N-ацетиласпартилглутамат      | Нейропротекция                          |
| Субстанция Р                  | Медиатор боли                           |
| Галанин                       | Когнитивные функции/память (?)          |
| Лептин                        | Регуляция массы тела                    |
| Меланокортин                  | Регуляция массы тела                    |



что подавляющее большинство рецепторов, опосредующих действие нейропептидов, связано с G-протеином. Кроме того, отсутствует однозначная связь между данным нейропептидом и определенным нейромедиатором. Так, некоторые ГАМКергические нейроны стриатума содержат энкефалин, а другие — нет. В дофаминергических нейронах вентральной покрышки обнаруживается холецистокинин, а в нейронах черной субстанции он отсутствует. Одновременное присутствие (ко-локализация) нескольких нейромедиаторов обеспечивает возможность исключительно сложного процесса взаимодействия сигнальных потоков в синапсе — свойство, которое имеет большое значение для понимания действия лекарственных средств на головной мозг.

Как и классические нейромедиаторы, нейропептиды могут участвовать в регуляции различных функций в головном мозге, но некоторые их свойства имеют особенно важное клиническое значение. Например, энкефалин — пентапептид, который, как и более крупные молекулы эндорфина и динарфина, способен активировать опиоидные рецепторы. G-протеин, связанный с опиоидными рецепторами, кодирует целое семейство генов. Эти рецепторы имеют особенно важное значение в подавлении проведения болевой импульсации и являются точкой приложения действия морфина и других наркотических анальгетиков. Современные исследования пытаются отделить те рецепторы, которые имеют отношение к уменьшению восприятия боли, от тех, которые вызывают чувство эйфории, угнетение дыхания и другие побочные эффекты опиоидов. Энкефалин/опиоидные рецепторы в прилежащем ядре, по-видимому, являются частью общего конечного пути, обеспечивающего подкрепляющий эффект и развитие зависимости от героина, алкоголя или никотина. Так, налтрексон, являющийся антагонистом опиоидных рецепторов, уменьшает частоту рецидивов у больных алкоголизмом. Более того, налоксон — сильнодействующий антагонист опиоидных рецепторов является антидотом при передозировке опиоидных средств, например, морфина или героина, хотя действует на рецепторы, опосредующие физиологические эффекты эндогенного энкефалина.

Несколько других нейропептидных систем служат мишенями для разрабатываемых в настоящее время лекарственных средств. Например, поскольку холецистокинин играет важную роль в регуляции аппетита, создание препаратов, взаимодействующих с различными типами холецистокининовых рецепторов и способных вызывать анорексигенный эффект, является перспективным направлением в лечении ожирения. *Кортикотропин-релизинг фактор (КРФ)* — модулятор мозговых систем, опосредующих реакцию на стресс, вовлечен в патогенез депрессии и тревоги. В связи с этим антагонисты КРФ в настоящее время исследуются как возможные антидепрессанты и анксиолитики. Введение вазопрессина лабораторным животным вызывает стереотипии и компульсии — это согласуется с данными, согласно которым данный нейрогормон может быть вовлечен в патогенез обсессивно-компульсивного расстройства. Соответственно, препараты, которые нарушают активацию вазопрессиновых рецепторов, могут оказывать благоприятный эффект в лечении этого расстройства и близких к нему состояний.

## Трофические факторы

Недавно в головном мозге идентифицирован новый класс сигнальных полипептидов. Эти вещества, оказывающие трофический и цитотоксический эффекты на

нейроны и глияльные клетки, активируют рецепторы тирозинкиназы (Thoenen, 1995). Функционирование этих рецепторов (см. рис. 1.1) связано с процессом димеризации: лиганд на внешней поверхности клеточной мембраны объединяет два трансмембранных белка, которые совместно продуцируют ферментативную реакцию. Она заключается в фосфорилировании остатков тирозина на внутриклеточных белках-передатчиках, обозначаемых как транскрипционные факторы. В свою очередь, фосфорилированные белки активируют каскад метаболических процессов, которые влияют на процесс экспрессии генов. Реакции с участием тирозинкиназы опосредуют действие различных факторов роста и цитокинов, число которых продолжает увеличиваться. Бета-интерферон — препарат, недавно введенный для лечения рассеянного склероза, осуществляет свое влияние через рецептор тирозинкиназного типа.

Таким образом, большинство нейрорсихотропных средств оказывают терапевтический эффект, модулируя синаптическое действие тех или иных нейромедиаторов. Зоны молекулярной «интервенции» многообразны и соответствуют этапам биохимических процессов, ответственных за синтез, хранение, высвобождение, связывание с рецептором, обратный захват, метаболическую деградацию этих веществ (см. рис. 1.2).

Способы усиления нейромедиаторного эффекта включают введение предшественника (например, леводопы), усиление высвобождения (например, амфетамин), торможение катаболических ферментов (ингибиторы моноаминооксидазы), торможение обратного захвата медиатора (антидепрессанты), прямую активацию рецепторов (морфин). Наоборот, для ослабления нейромедиаторного эффекта применяют следующие способы: нарушение хранения медиатора в пресинаптических везикулах (резерпин), торможение высвобождения медиатора (агонисты альфа-адренорецепторов) или блокада постсинаптических рецепторов (нейролептики).

## **Адаптивные реакции при применении нейрорсихотропных препаратов**

Терапевтический эффект лекарственных средств при неврологических и психиатрических заболеваниях зависит не только от прямого действия препарата, но и от адаптивной реакции организма на его длительное введение (исключение составляют лишь случаи неотложного фармакологического вмешательства — например, действие диазепама при эпилептическом статусе). Так, клинический эффект антидепрессантов и нейролептиков развивается лишь спустя несколько недель после начала приема препарата. Длительное применение препаратов леводопы и карбидопы (например, синемета или накома) у страдающих болезнью Паркинсона сопровождается снижением их эффективности и появлением побочных эффектов. Длительное назначение опиоидов для лечения боли вызывает развитие лекарственной зависимости и толерантности, требующей постоянного увеличения дозы. Недавние исследования позволяют по-новому взглянуть на механизмы, ответственные за эти адаптивные изменения.

Пластичность — фундаментальное свойство нервной системы. Более того, адаптивная реакция нервной системы на длительное введение лекарственного препарата может лежать в основе его терапевтического эффекта или побочного действия. Хотя адаптация возникает на различных уровнях организации внутри клетки, в конечном счете, она связана с изменениями в экспрессии генов (Hyman, Nestler, 1993).

Многие препараты, влияющие на ЦНС, напрямую или опосредованно реализуют свой эффект через изменение функционального состояния рецепторов к тем или иным нейромедиаторам. Так, нейролептики блокируют дофаминовые D2-рецепторы, тогда как антидепрессанты потенцируют действие дофамина, норадреналина и/или серотонина путем торможения их обратного захвата. Особое внимание специалистов по нейронаукам в последние годы привлекают механизмы, ответственные за развитие отсроченного терапевтического эффекта. Хотя многое известно о точках непосредственного приложения действия нейropsychотропных средств, острые эффекты не могут полностью объяснить диапазон их терапевтического действия.

Исследования антидепрессантов дают хороший материал для понимания роли адаптивных механизмов в развитии терапевтического эффекта. Участием адаптивных механизмов можно объяснить отсроченное начало действия этих препаратов. Действие антидепрессантов связано с их способностью усиливать синаптическую функцию двух различных нейромедиаторных систем (норадренергической и серотонинергической) путем торможения обратного захвата медиаторов. Длительное введение антидепрессантов здоровым лабораторным животным приводит к отсроченному, хотя и довольно быстрому, снижению численности бета-адренорецепторов и ослаблению их функциональных эффектов в мозге. Это позволяет предположить, что, вопреки первоначальным догадкам, антидепрессанты реализуют свой эффект не через усиление, а через ослабление норадренергической передачи, что, однако, противоречит другим фактам, которые указывают на роль гипofункции центральных норадренергических систем в патогенезе депрессии.

Молекулярный нейробиологический подход, по-видимому, способен разрешить эти противоречия путем исследования долговременных изменений экспрессии генов в нейронах при хроническом введении антидепрессантов (Duman et al., 1995). Эти исследования показали, что эффект активации бета-адренорецепторов и некоторых типов серотониновых рецепторов реализуется через один и тот же внутриклеточный сигнальный путь, а именно — через влияние на уровень цАМФ (рис. 1.3). Учитывая, что норадренергические и серотонинергические системы контролируют одни и те же кортиколимбические структуры, отмеченная внутриклеточная конвергенция может объяснить сопоставимый терапевтический эффект ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Более того, эти исследования выявили повышение содержания белка CREB (cyclic AMP response element binding), который опосредует эффект активации норадренергических или серотонинергических рецепторов и влияние изменения содержания цАМФ на экспрессию клеточных генов. Соответственно, несмотря на десенситизацию бета-адренорецепторов при длительном введении антидепрессанта, — итоговый результат его применения заключается в стойком повышении внутриклеточной реакции на норадреналин и се-

ротонин. Наконец, активация CREB-пути при назначении антидепрессантов индуцирует экспрессию факторов роста, в частности BDNF (brain derived growth factor — фактор роста), оказывающего трофическое влияние на нейроны гиппокампа. С этими данными согласуются и результаты введения крысам BDNF. Введение этого вещества вызвало у подопытных животных те же изменения поведения, которые наблюдались и при введении антидепрессантов на лабораторной модели большой депрессии. Таким образом, антидепрессанты, по-видимому, могут вызывать как функциональные, так и структурные изменения в нейронах гиппокампа и коры головного мозга, усиливая экспрессию BDNF.

Этот пример адаптивных изменений, которые влечет за собой длительное применение антидепрессантов, представляет лишь один из многочисленных механизмов, опосредующих отсроченный эффект нейропсихотропных средств. Главный вывод, который можно извлечь из этого исследования, заключается в том, что терапевтический эффект часто связан с индуцированными лекарственными средствами изменениями в экспрессии генов. По мере того, как с помощью методов молекулярной генетики выявляются тонкие молекулярные дефекты, лежащие в основе неврологических и психиатрических заболеваний, открываются перспективы создания новых препаратов, способных направленно корректировать аномальную экспрессию генов.

Антидепрессанты увеличивают концентрацию в синапсе серотонина (5-НТ) и/или *норадренина* (НА) путем торможения обратного захвата. Это ведет к быстрому снижению численности бета-адренорецепторов, серотониновых рецепторов, а также  $\alpha$ -адренорецепторов. Однако при длительном приеме этих препаратов происходит повышение уровня белка CREB, опосредующего влияние цАМФ и стимулирующего транскрипцию в клеточном ядре гена, который кодирует фактор роста, извлекаемый из мозга — BDNF (по Duman R. S., Henninger G. R., Nestler E. J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*).

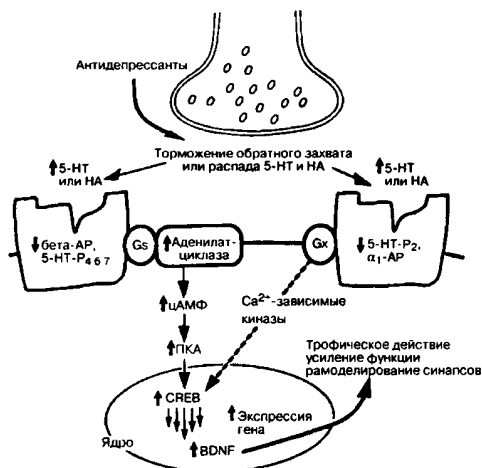


Рис. 1.3. Модель синаптической адаптации при длительном приеме антидепрессантов (5-НТ-Р — серотониновые рецепторы, PKA — протеинкиназа A, Gx — регуляторные белки G)

## БИОДОСТУПНОСТЬ

Как и при применении других лекарственных средств, клинический эффект нейропсихотропных средств зависит от факторов, влияющих на их концентрацию

в месте действия. Основными из этих факторов являются показатели всасывания, распределения, метаболизма и экскреции. Эти параметры зависят от физико-химических свойств препарата, дозы, кровотока в месте всасывания и в ткани-мишени, моторики желудочно-кишечного тракта, активности биотрансформирующих ферментов, количества активных метаболитов, функции печени и почек. На них, в свою очередь, влияют пол, возраст, национальность, степень функциональной недостаточности, действие экзогенных веществ и других принимаемых больным лекарственных средств. Поскольку большинство неврологических и психических заболеваний имеют хронический характер, лекарственные средства приходится принимать в течение многих месяцев и лет, что требует от врача понимания того, как указанные факторы, меняющиеся во времени, влияют на терапевтическую реакцию.

В данном разделе рассмотрены некоторые общие принципы, имеющие отношение к этой проблеме, с особым акцентом на их значимость для лечения неврологических и психических заболеваний.

## Всасывание и распределение

Поскольку большинство нейропсихофармакологических средств представляют собой слабые кислоты или основания, они могут находиться как в ионизированной, так и в неионизированной формах в зависимости от рКа и pH окружающей среды. Так как неионизированная форма препарата более липофильна, она легче пересекает мембранные барьеры и проникает в клетки. Липофильность исключительно важна для препарата, используемого для лечения заболевания ЦНС. Проникновение растворенных веществ через стенку капилляров в головном мозге ограничено из-за плотных контактов между эндотелиальными клетками (гематоэнцефалический барьер). Таким образом, чтобы проникнуть в ЦНС, лекарство должно либо пассивно диффундировать из крови в ткани, либо поступать туда активно, с помощью специального переносчика. Примеры первого механизма многочисленны и включают нейрореплептики (например, галоперидол или клозапин), антидепрессанты (например, имипрамин или флуоксетин), анксиолитики (например, диазепам и буспирон). Леводопа — пример препарата, который проникает в головной мозг с помощью активного транспорта. В этом случае препарат использует специальную транспортную систему, которая переносит ароматические аминокислоты из крови в ЦНС. В то время как скорость пассивной диффузии препарата зависит, прежде всего, от градиента концентраций по обе стороны мембраны, скорость накопления при активном процессе зависит от доступности переносчика. Например, пищевые аминокислоты, которые используют тот же переносчик, что и леводопа, могут конкурировать за его активные зоны и влиять на концентрацию лекарственного средства в головном мозге и, в конечном итоге, в окончаниях дофаминергических нейронов.

Благодаря липофильности препараты могут легко проникать в богато васкуляризованные органы и ткани, в том числе и в головной мозг. Жировые депо с их более бедным кровотоком медленнее накапливают эти средства, но концентрация препарата в них может достигать более высоких значений. Это важно помнить, так

как концентрация липофильного агента в головном мозге и других богато васкуляризированных тканях снижается гораздо быстрее, чем в жировых депо, которые могут служить резервуаром для лекарственного средства. Это, в частности, является причиной обнаружения следовых концентраций метаболитов нейролептиков в моче спустя недели после прекращения приема препарата. Этот феномен также способствует сохранению эффекта некоторых препаратов (например, снотворных) после того, как их прием через несколько недель лечения прекращен. Благодаря медленному очищению больные не испытывают психологической или физиологической абстиненции при отмене препарата в течение нескольких дней после приема последней дозы, так как препарат продолжает выделяться из жировых депо в количествах, достаточных для поддержания клинически адекватного уровня в крови.

Степень ионизации также влияет на распределение и задержку препарата в тканях. Например, из-за того, что 25% фенобарбитала, являющегося слабой кислотой, экскретируется в неизменном виде почками, его элиминация может усиливаться повышением pH (подщелачиванием) мочи. Наоборот, лекарственное средство будет медленнее покидать мозг, чем поступать в него, если в нейронах и глиальных клетках более значительная его часть будет находиться в ионизированной и, следовательно, менее липофильной форме, чем в крови.

Большинство лекарственных средств, используемых для лечения боли, психических и неврологических заболеваний, назначается внутрь. Это возможно благодаря тому, что они высоко липофильны и легко диффундируют через стенку кишечника в кровь и далее из крови в головной мозг. Прежде чем всосавшийся в желудочно-кишечном тракте препарат достигнет органов-мишеней, он пройдет через печень. Поскольку печень — основное место метаболизма, некоторые препараты ферментативно инактивируются прежде, чем окажутся в ЦНС (эффект «первого пассажа»). Этот быстрый метаболизм существенно уменьшает биодоступность препарата и в некоторых случаях делает невозможным прием препарата внутрь. Так, например, алкалоиды спорыньи (в частности — эрготамин, используемый для лечения мигрени) подвергаются интенсивному метаболизму после приема внутрь; в результате, после первого пассажа через печень сохраняется только небольшая часть принятой дозы. Аналогичный феномен характерен и для опиоидов — до 75% принятой дозы подвергается немедленной биотрансформации после всасывания из тонкого кишечника. А буторфанол — смешанный агонист-антагонист опиоидных рецепторов — полностью разрушается в печени, если его принимают внутрь. Метаболизма первого пассажа можно избежать с помощью интраназального введения препарата.

Причиной снижения скорости всасывания средств, легко растворимых в липидах, может быть прием пищи или действие самих препаратов. Например, многие трициклические вещества (в частности — некоторые антидепрессанты и нейролептики) обладают сильным холинолитическим действием и могут ослаблять моторику желудочно-кишечного тракта, замедляя тем самым собственное всасывание.

Препараты, действующие на ЦНС, вводят и иным путем — внутривенно, интратекально (эндолюмбально), внутримышечно или с помощью ингаляции. Внутривенно вводят антиконвульсанты (например, диазепам) для купирования эпилептического статуса. Эндолюмбально иногда вводят наркотические анальгетики или миорелаксанты (баклофен), чтобы получить более сильный эффект и свести к мини-

муму побочное действие. Галоперидол деканоат назначают внутримышечно — препарат образует депо в месте введения, и активное вещество медленно высвобождается в кровоток. При таком введении 1 инъекция препарата может обеспечить уменьшение симптомов в течение 4 недель, что позволяет избежать ежедневного приема препарата внутрь. С помощью ингаляции вводят, главным образом, быстро испаряющиеся и газообразные анестетики, однако этот путь широко используют наркоманы. В легких хорошо всасываются никотин, каннабиноиды, кокаин — при выкуривании соответственно табака, марихуаны или «крека». Для получения эйфорического эффекта прибегают также к вдыханию толуена, керосина, амилнитрата и закиси азота. Как уже указывалось, интраназальный путь используют при введении буторфанола — с тем, чтобы избежать его метаболизма в печени, но к этому пути введения прибегают и наркоманы, использующие кокаин.

После всасывания в кровь многие нейропсихотропные средства связываются с белками плазмы. Вещества с кислотными свойствами (например, барбитураты) связываются с альбумином, а щелочи — с кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином. Хотя большинство липофильных средств обычно более интенсивно связывается с белками плазмы, это правило действует не всегда. Например, практически все барбитураты в той или иной степени связываются с альбумином, причем степень связывания прямо пропорциональна их липофильности, однако этосуксимид — липофильный антиконвульсант — практически не связывается с белками плазмы.

Связывание лекарственных средств с белками плазмы имеет важное значение по нескольким причинам. В связанном виде лекарство не может диффундировать в мозг, таким образом, ограничивается количество активного вещества, которое достигает места терапевтического действия. Более того, большинство лекарственных средств связываются с неспецифическими анионными или катионными участками белковых молекул, вытесняя из связи с белком другие вещества. Например, барбитураты и салицилаты, являющиеся слабыми кислотами, конкурируют за одни и те же места связывания на альбумине. Следовательно, у больного с артритом, принимающего высокие дозы салицилатов, будет более высокий уровень в крови как противовоспалительных веществ, так и барбитурата, назначенного, например, по поводу эпилептических припадков. Таким образом, хотя общий уровень препарата в крови может быть в пределах терапевтического диапазона, количество несвязанного вещества может быть существенно выше, что увеличивает не только терапевтический эффект, но и вероятность побочного действия.

Хотя измерение концентрации препарата в крови полезно для контроля лечения при некоторых заболеваниях ЦНС, особенно эпилепсии, при большинстве состояний ценность этого метода невелика. Попытки соотнести уровень в крови часто применяемых антидепрессантов и нейролептиков с клиническим эффектом дали неоднозначные результаты. Причины этого остаются неясными, но, возможно, эти результаты объясняются гетерогенностью самих заболеваний, а также тем, что терапевтическое действие в некоторых случаях оказывает не само вводимое вещество, а его активные метаболиты, и поэтому измерение концентрации первичного вещества не имеет значения. Тем не менее эти исследования дали определенные нормативы, которые могут быть полезны для прогноза эффективности избранного препарата при том или ином заболевании.

Хотя перечень факторов, которые влияют на всасывание, распределение и, следовательно, биодоступность препаратов довольно велик, они, как правило, остаются неизменными и легко предсказуемы, особенно если больной принимает только одно средство. При разработке новых лекарственных средств стремятся как можно дальше развести терапевтическую дозу и дозу, вызывающую побочные эффекты, то есть максимально расширить терапевтическое окно. Благодаря этому клиническая значимость колебаний концентрации препарата в крови снижается. Тем не менее учет факторов, влияющих на всасывание и распределение, имеет важное значение при смене препарата или изменении его дозы, а также при неожиданном отсутствии терапевтического эффекта или возникновении серьезных побочных эффектов.

## Метаболизм и экскреция

После того как произошли всасывание и распределение препарата по организму, скорость и степень его метаболизма и экскреции становятся критическими факторами, определяющими его концентрацию в месте действия. Скорость метаболизма — особенно важный параметр, в первую очередь для липофильных средств. Поскольку липофильные вещества активно реабсорбируются в почках, их экскреция с мочой ограничена. В связи с этим, липофильное вещество, которое в процессе метаболизма не становится более поляризованным, теоретически имеет неопределенно длительный период полужизни. Таким образом, большинство центрально-действующих средств, имеющих липофильную природу, должны метаболизироваться, прежде чем подвергнутся экскреции. Исключение из этого правила составляют литий, применяемый для лечения биполярного расстройства, и антиконвульсант габапентин. Оба препарата выделяются с мочой в неизменном виде.

Как правило, в процессе метаболизма (биотрансформации) образуются менее активные или неактивные метаболиты, но из этого правила существуют исключения. Так, многие метаболиты бензодиазепинов фармакологически активны и обеспечивают сохранение эффекта уже после того, как содержание исходного вещества в крови существенно снижается. Примидон — антиконвульсант, используемый для лечения парциальных и генерализованных тонико-клонических припадков, метаболизируется с образованием фенobarбитала и фенилэтилмалонамида. Оба этих вещества представляют собой эффективные антиконвульсанты. При деметилировании антидепрессантов имипрамина, амитриптилина и флуоксетина образуются соответственно дезипрамин, нортриптилин и норфлуоксетин, которые также оказывают антидепрессивный эффект. В некоторых случаях метаболит может быть даже более активен, чем исходное вещество — например, конъюгат морфина с глюкуроновой кислотой.

Метаболизм препаратов условно разделяют на процессы I и II фазы. В I фазе происходит изменение молекулы вещества с введением или раскрытием функциональных групп, как, например, это бывает при гидролизе эфирной или амидной группы, N- или O-деалкилировании, N- или O-окислении, ароматическом или алифатическом гидроксильровании либо дезаминировании. Эти реакции, как правило, катализируются семейством ферментов, обозначаемых как цитохром P450. Во II фазе происходит конъюгация — глюкуронизация, ацетилирование или сульфирование функциональных групп, которые стали доступными для ферментов в результате процессов первой



фазы. Некоторые препараты во время первой фазы подвергаются не одной, а нескольким трансформациям, а также реакциям конъюгации. Благодаря реакциям I и II фаз липофильное вещество превращается в поляризованные метаболиты, которые легко экскретируются с мочой.

Хотя ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, обнаруживаются практически во всех тканях и органах, в наибольшей степени они сконцентрированы в печени, которая является основным органом, осуществляющим биотрансформацию. Как правило, ферменты I фазы локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, а ферменты II фазы — в цитозоле. Когда говорят о важности процессов метаболизма в клинической реакции на лекарственные средства, имеют в виду, в первую очередь, цитохром P450-монооксигеназную систему, ферменты которой обеспечивают I фазу биотрансформации (Wrighton, Stevens, 1992; Parkinson, 1996).

В печени человека — около 12 семейств микросомальных ферментов, связанных с цитохромом P450. Номенклатура, принятая для этой группы, во всех случаях включает обозначение CYP, что указывает на принадлежность к цитохрому P450. Семейство определяется как группа ферментов, которая более чем на 40% отличается по аминокислотному составу от других групп. Как правило, члены подсемейств гомологичны не менее чем на 55%. После обозначения CYP следует цифра, которая указывает на ген семейства, буква обозначает — подсемейство, а другая цифра — особый ген, кодирующий данный фермент. Из четырех известных к настоящему времени семейств — CYP1, CYP2, CYP3, CYP4, — по-видимому, только первые три вовлечены в метаболизм лекарственных средств. Семейство CYP4, главным образом, осуществляет метаболизм эндогенных веществ, особенно кортикостероидов и жирных кислот. Из различных семейств и подсемейств микросомальных ферментов для метаболизма лекарственных средств наиболее важны CYP2D6, CYP3A и особенно CYP3A4: с помощью этих ферментов подвергаются биотрансформации более 50% лекарственных средств. Более того, CYP3A4 индуцируется различными средствами, действующими на ЦНС (в том числе фенobarбиталом, фенитоином и карбамазепином), и ингибируется антибиотиками-макролидами и имидазольными противогрибковыми средствами (табл. 1.3). Индукция фермента увеличивает количество фермента, повышает скорость метаболизма, в то время как ингибирование фермента снижает скорость и степень биотрансформации. Оба этих эффекта особенно важны в приложении к лекарственным средствам, применяемым для лечения боли, неврологических и психических заболеваний.

На активность ферментов, связанных с цитохромом P450, и, следовательно, на скорость биотрансформации препаратов, их уровень в крови, концентрации препарата в месте его действия и, в конечном итоге, на клинический эффект могут оказывать влияние различные факторы. К их числу относятся экзогенные вещества, в том числе лекарственные препараты, заболевания, возраст, пол, этническая принадлежность. Так, карбамазепин индуцирует ферменты цитохрома P450, осуществляющие метаболизм этого препарата, и таким образом усиливает собственную биотрансформацию, а также метаболизм других препаратов, осуществляемый этими же ферментами (табл. 1.3). Примером этого феномена может служить взаимодействие между кортикостероидами и антиконвульсантами — обе группы препаратов метаболизируются CYP3A4. Например, если больному с опухолью мозга в качестве антиконвульсанта будет назначен фенитоин, а для уменьшения отека мозга — кортикостероид, то фенитоин будет индуцировать активность CYP3A4. В результате скорость метаболизма кортикостерои-

да и антиконвульсанта возрастут, снизятся их концентрация в крови и клинический эффект. В этой ситуации необходима коррекция дозы обоих препаратов, желательно под контролем их концентрации в крови — с тем чтобы добиться максимального эффекта при минимальном побочном действии.

Метаболизм большинства психотропных средств, в том числе нейрорепрессантов, транквилизаторов, усиливается индукцией ферментов, связанных с цитохромом P450. Хотя многие из этих препаратов сами по себе не индуцируют активность ферментов, их комбинация с одним из индукторов может драматически изменять скорость метаболизма и, следовательно, клиническую активность препарата. Например, барбитураты усиливают метаболизм хлорпромазина, а рифампин (противотуберкулезный препарат) ускоряет биотрансформацию диазепама и других лекарственных средств, что делает необходимым повышение дозы бензодиазепамина для поддержания терапевтического эффекта (таблица 1.3).

Некоторые препараты ингибируют ферменты цитохрома P450, повышая собственную биодоступность и концентрацию в крови других средств, которые подвергаются биотрансформации данным ферментом. В результате препарат, назначенный в средней терапевтической дозе, может вызвать побочные эффекты и интоксикацию, которые обычно наблюдаются лишь при применении гораздо более высоких доз этого средства. Например, циметидин (антагонист гистаминовых рецепторов II типа, используемый для лечения язвы желудка) и кетоконазол (про-

**Таблица 1.3.** Индукторы, ингибиторы и субстраты ферментов, связанных с цитохромом P450 и ответственных за биотрансформацию нейропсихотропных препаратов\*

| Ферменты | Субстраты   | Ингибиторы                | Индукторы  |
|----------|---|---------------------------|--|
| CYP1A2   | Кофеин, имипрамин   | Альфа-нафтофлавои         | Курение  |
| CYP2A6   | Никотин, вальпроовая кислота  | Транилципромин            | Барбитураты  |
| CYP2C8   | Карбамазепин  | Кверцетин                 | —  |
| CYP2C9   | Фенитоин, тетрагидроканнабинол, вальпроовая кислота   | Сульфинпиразон            | Рифампин   |
| CYP2C19  | Циталопрам, диазепам, дифенилгидантоин, гексобарбитал, имипрамин, мефенитоин, мефобарбитал  | Транилципромин            | Рифампин   |
| CYP2D6   | Амитриптилин, циталопрам, клозапин, кодеин, депренил, дезипрамин, декстрометорфан, флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, имипрамин, миансерин, нортриптилин, пароксетин, тиоридазин, трифлуперидол | Флуоксетин, трифлуперидол | —  |
| CYP2E1   | Кофеин, энфлуран, изофлуран   | Дисульфирам               | Этанол   |
| CYP3A4   | Карбамазепин, диазепам, имипрамин, мидазолам, тетрагидроканнабинол, триаололам  | Кетоконазол               | Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, сульфинпиразон |

\* Лекарственные препараты и химические вещества, указанные в таблице, представляют собой примеры субстратов, индукторов и ингибиторов для различных ферментов, связанных с цитохромом P450. Так как этот перечень не исчерпывающий, он не должен использоваться в клинических целях. Информация производителя лекарственного средства должна учитываться при оценке способности препарата взаимодействовать с любым избранным агентом.

Отсутствие примера означает, что вещество, относящееся к данной категории, не идентифицировано.

тивогрибковый препарат) тормозят окисление лекарственных средств, которое катализируется ферментами цитохрома P450 и является важным путем биотрансформации некоторых действующих на ЦНС препаратов, в частности нейролептиков. Например, тиоридазин, принимаемый больным с психотическим расстройством в течение многих лет, может неожиданно оказать побочное действие после назначения кетоконазола для лечения грибковой инфекции.

С угнетением активности ферментов цитохрома P450 связано торможение метаболизма карбамазепина под влиянием эритромицина, а также торможение метаболизма нейролептиков под влиянием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, например, флуоксетина (см. табл. 1.3) (Harvey, Preskorn, 1996). В этих случаях концентрация в крови карбамазепина и нейролептиков может повышаться, если их доза или доза препаратов, ингибирующих ферменты цитохрома P450, не будет скорректирована.

В настоящее время твердо установлено существование генетического полиморфизма — наличия нескольких вариантов одного гена, что может оказывать значительное влияние на биотрансформацию определенных препаратов. Например, доза трициклических антидепрессантов или СИОЗС может потребовать коррекции у больных с недостаточной активностью CYP2D6, так как оба класса препаратов метаболизируются этим ферментом и последняя группа, кроме того, дополнительно тормозит его активность (см. табл. 1.3). В настоящее время предпринимаются попытки выявить лиц с более или менее интенсивным метаболизмом лекарственных средств (по сравнению с общей популяцией). Для этого применяют тесты, позволяющие оценить способность метаболизировать определенные вещества и тем самым установить фенотип и спрогнозировать скорость метаболизма лекарственных средств различных групп.

На метаболизм лекарственных препаратов оказывают влияние возраст, наличие заболеваний, пол (Klotz et al., 1975). Например, нарушение функции печени может резко изменять концентрацию в крови и клинический эффект бензодиазепинов и опиоидов. В этих случаях поражение печени приводит к снижению метаболизма этих препаратов, что повышает концентрацию в крови активных веществ и вероятность побочного действия. С возрастом происходит замедление биотрансформации лекарственных средств, в частности из-за снижения печеночного кровотока и активности ферментов цитохрома P450. Это объясняет, почему пожилые лица более чувствительны к эффекту транквилизаторов и снотворных, которые в большинстве своем метаболизируются в той или иной степени ферментами цитохрома P450. Кроме того, на метаболизм некоторых лекарственных средств влияют пол и принадлежность к той или иной этнической группе, что также следует учитывать при определении дозы препарата.

Поскольку концентрация препаратов в крови зависит от скорости метаболизма, ее изменения могут возникать даже в отсутствие индукции или торможения ферментов, если скорость ферментативного процесса, обеспечивающего биотрансформацию, лимитирована. Примером может служить метаболизм антиконвульсанта фенитоина. При низких значениях концентрации препарата крови биотрансформации и элиминации в единицу времени подвергается определенная постоянная доля препарата (кинетика первого порядка). Но если концентрация препарата превысит некое пороговое значение, то происходит насыщение метаболического процесса, в результате, даже при дальнейшем увеличении дозы, метаболизируется и экскретируется не постоянная доля, а определенное количество препарата (кинетика нулевого порядка). Это вызывает значительное увеличение концентрации препарата в крови, диспропорциональное увеличению его дозы, что ведет к повышению риска побочных эффектов и интоксикации. Поскольку переход от кинетики первого порядка

к кинетике нулевого порядка может происходить незаметно, распознать причину внезапного повышения чувствительности к препарату бывает нелегко.

Подавляющее большинство средств, влияющих на ЦНС, элиминируются почками. Поэтому любое заболевание, снижающее почечный кровоток или почечную фильтрацию, замедляет выведение препарата. Поскольку большинство средств, действующих на ЦНС, метаболизируются с образованием неактивных продуктов, замедление экскреции этих метаболитов может не иметь сколько-нибудь серьезных клинических последствий. Но если почки выводят значительное количество препарата в неизмененном виде (как, например, в случае фенобарбитала или габапентина) либо активные метаболиты (например, образующиеся при биотрансформации бензодиазепинов и антидепрессантов), то при нарушении их функции возможно значительное повышение содержания в крови активного вещества.

## Побочные эффекты и токсичность

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с нейрорепрессивными средствами, имеют дозозависимый характер и являются естественным продолжением их фармакологических свойств. Как правило, препараты старших поколений имеют более широкий спектр побочных эффектов, чем недавно появившиеся средства, поскольку их терапевтический эффект зачастую обнаруживался эмпирически, и поэтому они обладали целым рядом других фармакологических свойств, не имеющих отношения к области их основного применения. Поскольку большинство новых средств создавалось с целью воздействия на определенные мишени — специфические рецепторы или ферменты, их действие более селективно и, следовательно, спектр побочных эффектов ограничен. Примером такой тенденции могут служить антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин и сертралин): они имеют более благоприятный профиль побочных эффектов, чем трициклические препараты, такие как имипрамин и амитриптилин. Другим примером может служить нейрорепрессивное средство нового поколения оланзапин, который был специально разработан с целью минимизировать неврологические побочные эффекты, которые нередко возникали при применении более традиционных препаратов, таких как хлорпромазин или галоперидол. Тем не менее не существует лекарственных средств, которые бы избирательно действовали на органы-мишени и были полностью лишены какого бы то ни было побочного эффекта. Скорее, цель создания нового лекарственного средства должна заключаться в расширении терапевтического окна — диапазона между максимально эффективной дозой и дозой, вызывающей нежелательные эффекты. За счет этого возможно снижение частоты побочных эффектов и проявлений интоксикации, которые в лучшем случае бывают причиной отказа от лечения, а в худшем случае — вызывают состояния, угрожающие жизни.

Трициклическая структура некоторых антидепрессантов (например, имипрамина и амитриптилина) и нейрорепрессивных (например, хлорпромазина и тиотиксена) может служить примером того, как химическое строение (фармакофор) предопределяет целый ряд фармакологических эффектов препарата, которые не имеют отношения к желаемому терапевтическому действию.

Данный фармакофор включает фрагменты, являющиеся блокаторами мускариновых ацетилхолиновых, дофаминовых, серотониновых, гистаминовых рецепторов, альфа-адренорецепторов и сигма-рецепторов в головном мозге и периферических тканях. В некоторых случаях (как, например, у трициклических антидепрессантов) эти фрагменты являются также ингибиторами обратного захвата катехоламинов в нервных окончаниях. Это объясняет частые побочные эффекты при приеме данных препаратов. Такие побочные эффекты, как сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи, связаны с холинолитическим действием. Ортостатическая гипотензия, вероятно, объясняется блокадой альфа-адренорецепторов, а седативный эффект — блокадой гистаминовых рецепторов.

Хотя многие фармакологические эффекты и побочные действия являются общими для всех препаратов с трициклической структурой, существуют различия между отдельными препаратами, которые позволяют их использовать с различной целью. Уже упоминалось, что трициклические препараты, которые эффективно тормозят обратный захват катехоламинов, наиболее полезны в качестве антидепрессантов, в то время как трициклические нейролептики меньше влияют на обратный захват катехоламинов, но в большей степени, чем антидепрессанты, блокируют дофаминовые рецепторы. Последнее из указанных свойств, по-видимому, объясняет антипсихотическую активность препаратов, однако блокада дофаминовых рецепторов ответственна и за возникновение неврологических побочных эффектов при приеме этого класса препаратов. Именно неврологические побочные эффекты, возникающие при приеме типичных нейролептиков (и, прежде всего, поздняя дискинезия), служат основным ограничителем использования данных средств. Эти побочные эффекты — результат блокады дофаминовых рецепторов в скорлупе и хвостом ядре — то есть в тех зонах мозга, которые, вероятно, не имеют отношения к развитию заболевания, по поводу которого назначают нейролептики (например, шизофрении), поскольку этот эффект наблюдается не у всех больных с положительной реакцией на лечение. Неврологические синдромы, связанные с приемом типичных трициклических и гетероциклических нейролептиков (последние представлены галоперидолом, молиндолом, пимозидом), включают острую дистонию, акатизию, паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром и позднюю дискинезию (Tarsy, Baldessarini, 1986). Следует отметить, что частота этих побочных эффектов, а также токсических проявлений зависит от препарата, пути его введения, индивидуальных особенностей организма. В частности, пожилые больные предрасположены к развитию поздней дискинезии, причем у них она особенно часто имеет необратимый характер.

На протяжении десятилетий предполагали, что неврологические побочные эффекты — неотъемлемое свойство нейролептиков, поскольку их антипсихотическое действие связано с блокадой дофаминовых рецепторов, но появление клозапина изменило эти представления (Baldessarini, Frakenburg, 1991). Оказалось, что клозапин оказывает мощное антипсихотическое действие, но при этом не вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, свойственные типичным нейролептикам. Хотя клозапин способен блокировать дофаминовые рецепторы, но слабее, чем типичные нейролептики. Кроме того, клозапин эффективнее блокирует другие рецепторы в мозге. К сожалению, применение клозапина ограничивает его побочный эффект, не связанный с механизмом терапевтического действия, — агранулоцитоз, способный привести к летальному исходу.

Попытки усовершенствовать фармакологические свойства клозапина привели к появлению нового антипсихотического средства — оланзапина. Хотя оланзапин блокирует дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы подобно типичным нейролептикам, но одновременная блокада серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов снижает риск экстрапирамидных побочных эффектов. В отличие от клозапина, оланзапин не вызывает потенциального летального угнетения кроветворения. Этот пример иллюстрирует полезность разработки более безопасных лекарственных средств путем повышения избирательности действия препарата на выбранные мишени и устранения его способности взаимодействовать с другими мишенями, имеющими отношение к побочному действию препарата.

Этот принцип можно проиллюстрировать и на примере антидепрессантов. СИОЗС (в том числе флуоксетин, сертралин и пароксетин) создавались как средства, которые бы, подобно трициклическим антидепрессантам, эффективно блокировали обратный захват серотонина, но, в отличие от них, были бы лишены способности блокировать ацетилхолиновые, гистаминовые и альфа-адренорецепторы (Kasper et al., 1994). Более того, поскольку фармакофор СИОЗС не имеет трициклической структуры, блокирующей сердечную проводимость, СИОЗС лишены кардиотоксического эффекта, свойственного трициклическим антидепрессантам. Именно кардиотоксический эффект трициклических антидепрессантов — основная причина высокой летальности при передозировке этих препаратов. Это создает серьезный риск для больного депрессией, имеющего суицидальные намерения. Клинический успех СИОЗС доказал эффективность указанной стратегии. Побочные эффекты СИОЗС (например, тошнота и рвота) вызваны активацией серотонинергических систем в различных областях ЦНС.

Лекарственные средства, усиливающие активность ГАМКергических систем (например, бензодиазепины), могут служить еще одним примером реализации того же принципа. Так, наиболее частые побочные эффекты при применении бензодиазепинов (к примеру, диазепам) — атаксия, удлинение времени реакции, спутанность сознания, нарушение двигательных и психических функций — являются следствием способности этих препаратов угнетать ЦНС. Открытие, что бензодиазепины взаимодействуют с определенным участком ГАМК-рецептора и что существуют несколько различных форм ГАМК-рецепторов, позволило разработать более безопасные и избирательно действующие анксиолитики и гипнотики с более ограниченным или, по меньшей мере, иным спектром побочных действий (Еппа, 1993). Этот путь привел к разработке золпидема — снотворного, химическая структура которого отлична от бензодиазепинов, но который действует на бензодиазепиновый рецептор в определенных подгруппах ГАМК-рецепторов головного мозга. В отличие от бензодиазепиновых снотворных (например, флуразепама), золпидем не оказывает существенного неблагоприятного влияния на структуру сна. А толерантность к его снотворному эффекту развивается крайне медленно или не развивается вообще. Золпидем реже, чем бензодиазепины, вызывает и такие побочные эффекты, как дневная сонливость и головокружение (Hoehns, Perry, 1993).

Учитывая многообразие опиоидных рецепторов в различных областях организма, не вызывает удивления тот факт, что опиоиды имеют целый ряд побочных эффектов. Но некоторые из них могут рассматриваться как побочные эффекты только в том случае, когда эти препараты используют в качестве анальгетиков, а то же самое действие может быть желательным в другой клинической ситуации (например, способность вызывать запор — при диарее). Наиболее частые побочные эффекты опиоидных анальгетиков — угнетение дыхания, тошнота, рвота, дисфория, спутанность сознания, запоры, задержка мочи, артериальная гипотензия. Каждый из этих феноменов можно связать с активацией одного или нескольких подтипов опиоидных рецепторов, это позволяет предположить, что могут быть разработаны более селективные опиоиды, которые будут оказывать анальгетический эффект без влияния на другие системы (Clark et al., 1989).

Другие средства, влияющие на ЦНС, проявляют дозозависимые побочные эффекты, связанные с их основным механизмом действия. Примером могут служить леводопа, бромкриптин и перголид — соответственно непрямой и два прямых агониста дофаминовых рецепторов, используемые для лечения болезни Паркинсона. При приеме этих средств могут возникать тошнота и рвота, вызванные прямой стимуляцией дофаминовых рецепторов в хеморецепторно-триггерной зоне мозга («рвотном центре»). К частым побочным эффектам этих противопаркинсонических средств относятся также галлюцинации и спутанность сознания, которые, вероятно, обусловлены способностью этих препаратов стимулировать дофаминовые рецепторы в коре больших полушарий.

Эрготамин — неселективный агонист катехоламиновых рецепторов, используемый для лечения мигрени, вызывает онемение и парестезии в пальцах, объясняющиеся его сосудосуживающим действием. Этого побочного эффекта лишен суматриптан, который был специально

разработан для лечения приступов мигрени. Являясь селективным агонистом определенных подтипов серотониновых рецепторов, суматриптан не вызывает весь широкий спектр побочных эффектов, свойственный фармакологически менее избирательно действующим алкалоидам спорыньи. В целом, побочные эффекты суматриптана минимальны и включают чувство прилива крови, парестезии, тяжесть в голове. Однако опасения вызывает его способность вызывать спазм коронарных артерий, что ограничивает его применение у больных с ишемической болезнью сердца. Тем не менее разработка суматриптана может служить примером того, как рациональный подход к созданию препарата основывается на понимании нейробиологических механизмов, лежащих в основе заболевания, и приводит к созданию более безопасных лекарственных средств.

Не все побочные эффекты средств, действующих на ЦНС, связаны с их известным фармакологическим действием, что затрудняет целенаправленную разработку новых препаратов, лишенных этих побочных эффектов. Примером могут служить угнетение кроветворения под действием некоторых антиконвульсантов или менее опасные эффекты, такие как гирсутизм и гиперплазия десен при приеме фенитоина. Более того, некоторые средства, действующие на ЦНС (например, карбамазепин), вызывают аллергические проявления — эксфолиативный дерматит и эозинофилию, которые невозможно спрогнозировать и которые могут угрожать жизни. Ввиду отсутствия информации о молекулярных механизмах этих осложнений, их трудно устранить при целенаправленном создании нового лекарственного препарата. Поскольку некоторые из этих эффектов имеют дозозависимый характер, возможно, механизмы их возникновения со временем будут открыты.

Мы не стремились дать полный обзор побочных и токсических эффектов, связанных с применением всех средств, которые описываются в данной книге. Скорее, эти примеры приведены с иллюстративными целями. Более детальную информацию о нежелательных эффектах этих и других лекарственных средств, используемых для лечения болевых синдромов, неврологических и психических заболеваний, можно найти в соответствующих главах.

## ЛИТЕРАТУРА

- Axelrod J. Metabolism of epinephrine and other sympathemimetic amines. *Physiol. Rev.* 1959; 39: 751–776.
- Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. Clozapine a novel antipsychotic agent. *TV Engl. J. Med.* 1991; 324: 746–754.
- Berretini W., Ferraro T.N., Goldin L.R., et al. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 5918–5921.
- Bliss TVP, Collinridge GL: A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993; 361: 31–36.
- Brodie A.A., Olin J., Kuntzman F.G., Shore P.A. Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Ann NY Acad Sci* 1957; 125: 1293–1294.
- Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 2: 349–352.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963; 20: 140–144.
- Choi D.W., Rothman S.M. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev. Neurosci.* 1990; 13: 171–182.