Применение агонистов mGlu2/3 — новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования

Проф. С.Н. МОСОЛОВ[1], акад. А.Б. СМУЛЕВИЧ[2], проф. Н.Г. НЕЗНАНОВ[3], проф. В.А. ТОЧИЛОВ[4], проф. Б.В. АНДРЕЕВ[5], проф. А.С. АВЕДИСОВА[6], проф. Л.М. БАРДЕНШТЕЙН[7], проф. И.Я. ГУРОВИЧ[1], к.м.н. А.М. РЕЗНИК[8], врач Н.Б. ЖАРКОВА[9], Ф. МАРТЕНИ[10]

The use mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: results of a randomized double-blind trial

S.N. MOSOLOV, A.B. SMULEVICH, N.G. NEZNANOV, V.A. TOCHILOV, B.V. ANDREEV, A.S. AVEDISOVA, L.M. BARDENSHTEIN, I.Ya. GUROVICH, A.M. REZNIK, N.B. ZHARKOVA, F. MARTENYI

[1]Московский НИИ психиатрии Росздрава; [2]Научный центр психического здоровья РАМН, Москва; [3]Санкт-Петербургский психоневрологический НИИ им. В.М. Бехтерева; [4]Медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; [5]Санкт-Петербургский государственный университет, Гатчинская областная психиатрическая больница; [6]ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва; [7]Московский государственный стоматологический медицинский университет; [8]Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва; [9]Эли Лилли Восток СА, Москва; [10]Исследовательские лаборатории Эли Лилли, Индианаполис, США

В настоящее время в качестве одного из патогенетических факторов шизофрении рассматриваются аномалии глутаматергической нейротрансмиссии, в то время как все широко использующиеся в современной практике антипсихотики являются антагонистами дофамина. LY2140023 является селективным агонистом метаботропных глутамат 2/3 (mGlu2/3) рецепторов и обладает свойствами антипсихотика. В настоящем исследовании проводилась оценка клинической эффективности LY2140023 у больных шизофренией в сравнении с контрольной группой пациентов, получавших оланзапин в рамках рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования. На фоне терапии обоими антипсихотиками зафиксирована статистически достоверная редукция позитивных и негативных симптомов шизофрении по PANSS в сравнении с плацебо на 4-й неделе ($p<0,001$). Терапия LY2140023 была безопасной и хорошо переносилась пациентами. Лечившиеся LY2140023 больные не отличались от группы плацебо по показателям гиперпролактинемии, экстрапирамидных симптомов и прибавки в массе тела. Подтверждено, что агонист mGlu2/3 рецепторов, обладая свойствами антипсихотика, представляет собой новый альтернативный дофаминовым агонистам метод фармакотерапии больных шизофренией.

Ключевые слова: *шизофрения, новые подходы к лечению, агонисты mGlu2/3, LY2140023.*

Glutamate neurotransmission has been considered as one of pathogenetic factors of schizophrenia though all antipsychotics widely used in modern psychiatric practice are dopamine antagonists. LY2140023 is a selective agonist for metabotropic glutamate 2/3 (mGlu2/3) receptors with antipsychotic effect. In the present study, we have assessed clinical efficacy of LY2140023 in patients with schizophrenia compared to the control group receiving olanzapine in a randomized double-blind placebo-controlled trial. The statistically significant reduction of positive and negative symptoms measured with the PANSS ($p<0.001$) was observed for both antipsychotics at week 4 of treatment compared to placebo. The treatment with LY2140023 was safe and well-tolerated; treated patients did not differ from the placebo group by hyperprolactinemia and extrapyramidal symptoms, and weight gain. The results suggest that the agonist for 2/3 (mGlu2/3) receptors has antipsychotic properties and provides a new, alternative to dopamine agonists, method for pharmacotherapy of schizophrenia.

Key words: *schizophrenia, treatment, agonist metabotropic glutamate 2/3 (mGlu2/3) receptors.*

Шизофрения относится к числу наиболее тяжелых хронических заболеваний, которое начинается в молодом и среднем возрасте и может приводить к выраженной личностной, профессиональной и социальной дезадаптации [4]. Длительное время дофаминергическая теория шизофрении была ведущей с точки зрения как патогенеза, так и фармакотерапии этого заболевания [6]. Традиционно препаратами первой линии в терапии шизофрении являлись нейролептические средства, обладающие антидофаминергической активностью. Появление антипсихотиков второго поколения (т.н. атипичных антипсихотиков), наряду с антидофаминергической обладающими и антисеротонинергической активностью, было связано с расши-

© Коллектив авторов, 2010

[1]e-mail: profmosolov@mtu-net.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2010;110:7:16

рением представлений о механизмах развития заболевания [34, 40].

В 1980 г. J. Kim и соавт. [24] впервые высказали предположение о гипоактивности глутаматергической системы при шизофрении. M. Carlsson и A. Carlsson [6] в 1990 г. подтвердили гипотезу о влиянии дисфункции глутаматергической системы на реципрокные изменения дофаминергической активности.

Предположение о вовлеченности глутаматергической системы в патогенез шизофрении возникло вслед за наблюдениями, которые показали, что после введения антагонистов NMDA-рецепторов (фенилциклидина, кетамина) отмечалось возникновение шизофреноподобной симптоматики у здоровых либо обострение имеющихся психических расстройств у больных данным заболеванием [2, 20, 25, 26]. При этом эффекты этих веществ не ограничивались только развитием продуктивной симптоматики, но охватывали и негативные и когнитивные нарушения — то есть весь спектр расстройств, встречающихся при шизофрении. Кроме того, назначение атипичных антипсихотиков противодействовало наблюдавшимся изменениям [40]. При более детальном изучении было обнаружено сходство нарушений оперативной памяти и мышления у здоровых добровольцев и у больных шизофренией под воздействием субанестетических доз кетамина [2, 25]. На основании этого было сделано предположение о патогенетическом значении гипостимуляции NMDA-рецепторов в формировании психических нарушений при шизофрении [3, 9, 10], частично получившее подтверждение при обследовании больных не принимавших антипсихотическую терапию [32].

Известно, что глутаматергическая система в период эмбрионального и раннего развития играет важную роль в процессе миграции нейронов и контролирует рост аксонов [33], а в пубертатном периоде регулирует прунинг (элиминацию части нейронов и дендритов, связывающих полушария головного мозга) [11], а явления когнитивного дефицита при шизофрении частично связаны с нарушением нейрональной пластичности, в регуляции которой принимают участие NMDA-рецепторы [9, 32]. Кроме того, часто выявляемая при шизофрении потеря массы серого вещества головного мозга частично обусловлена явлениями эндотоксичности, связанной с повышенным выбросом возбуждающих аминокислот, в частности глутамата [12, 41].

В генетических исследованиях было показано, что ряд генов, ассоциированных с повышенным риском шизофрении, кодирует активность модуляторных сайтов на NMDA-рецепторе, либо связанных с ним внутриклеточных белках [10, 18, 38]. Глутаматные нейроны модулируют функции других нейронов, играющих роль в патофизиологии шизофрении, в частности, ГАМКергических интернейронов [27, 43] и дофаминовых нейронов, являющихся основной мишенью действия антипсихотических лекарственных средств. Так, D-циклосерин и D-серин, являющиеся слабыми агонистами глутаматных рецепторов, усиливают эффекты антипсихотических препаратов при шизофрении [15, 19].

Приведенные данные о вовлеченности глутаматергической нейропередачи в патогенез шизофрении свидетельствуют о перспективности создания глутаматергических антипсихотических средств, отличающихся по механизму действия от известных антипсихотиков 1-го и 2-го поколений.

LY2140023 является первым экспериментальным веществом, активирующим метаботропные глутаматные рецепторы, которое исследуется в качестве потенциального средства терапии шизофрении. После всасывания LY2140023 гидролизируется с образованием активного агониста mGlu2/3 рецепторов LY404039 [34]. Предполагается, что механизм действия LY2140023 связан с редукцией пресинаптического выброса глутамата в лимбической системе, где выявлена экспрессия указанных рецепторов [35]. Эффект реализуется за счет активации mGlu2/3 рецепторов в отличие от антисеротонинергического и антидофаминергического механизма действия атипичных антипсихотиков [31, 34].

Цель данного исследования заключалась в подтверждении клинической эффективности агониста mGlu2/3 рецепторов LY2140023 при лечении больных шизофренией.

Материал и методы

Исследование проводилось в России и было многоцентровым рандомизированным двойным слепым, с активным и плацебо-контролем. Решение о проведении исследования в одной стране было принято с целью получения наиболее гомогенных результатов с использованием единого клинического и научного подхода. На стартовом совещании был проведен тщательный тренинг для всех участников по оценочной шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) [23], с использованием видеоинтервью с пациентами на русском языке с последующим детальным обсуждением каждого пункта русскоязычной версии шкалы [1].

В исследование включались пациенты в возрасте 18—65 лет с диагнозом шизофрении в соответствии с критериями DSM-IV-TR, тяжесть их психического состояния оценивалась не менее чем 4 баллами по любым двум из следующих пунктов краткой психиатрической шкалы — BPRS [30]: концептуальная дезорганизация, подозрительность, галлюцинаторное поведение и/или необычное содержание мышления и не ниже 4 баллов (умеренная тяжесть заболевания) по шкале общего клинического впечатления (CGI) в соответствии с субшкалой (CGI-S) [16].

Исключались пациенты с наличием суицидальных идей, признаками любой зависимости от психоактивных средств, с серьезными соматическими заболеваниями, с положительными тестами на ВИЧ, гепатит С и В, выраженными изменениями ЭКГ, беременные или кормящие женщины. Все пациенты были ознакомлены с задачами, рисками и процедурами исследования и подписали документ информированного согласия на участие в исследовании.

В исходной выборке было 234 пациента, но поскольку 38 из них выбыли в период скрининга, то в исследование было включено 196 больных шизофренией, в числе которых были 77% мужчин и 23% женщин. У всех этих пациентов были выраженными позитивные симптомы болезни, в связи с чем они были госпитализированы и наблюдались в стационаре на протяжении всего периода исследования.

Включенные в исследование больные были рандомизированы в соотношении 3:2:1 в терапевтические группы, которым назначались соответственно: 40 мг LY2140023 2 раза в сутки; плацебо 2 раза в сутки; 15 мг оланзапина 1 раз в сутки (далее эти группы обозначаются по перечислен-

ным препаратам). В группах LY2140023, плацебо и оланзапина было соответственно 98, 63 и 34 больных. Терапевтические группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: возраст пациентов был 39,6±14,4 года, 41,0±14,1 года и 42,3±13,0 года в группах LY2140023, плацебо и оланзапина соответственно. Средний фоновый общий балл PANSS составил 94,8±11,4, позитивных симптомов — 24,0±4,0, негативных симптомов — 26,3±4,0, что свидетельствует об относительно тяжелых психопатологических расстройствах в изученной выборке больных. Во всех случаях до начала исследования была проведена постепенная отмена предшествующей антипсихотической терапии. В дальнейшем пациенты получали терапию в двойном слепом режиме в течение 4 нед (28 дней).

Полностью завершили запланированный 4-недельный курс терапии 118 пациентов. Доля выбывших больных была достоверно (p<0,001) больше в группе плацебо (58,7%) в сравнении с группами LY2140023 (33,7%) и оланзапина (20,6%) (рис. 1).

У большинства пациентов, преждевременно выбывших из группы плацебо (26 из 37), основной причиной прерывания исследования была недостаточная эффективность терапии. В двух других группах достоверных различий по числу нежелательных явлений обнаружено не было (p=0,66). Не было выявлено также достоверных различий между группами по частоте назначений бензодиазепинов и антихолинергических препаратов.

Для оценки клинического эффекта, помимо указанных выше шкал, использовали шкалу тревоги Гамильтона (HAM-A), для оценки двигательных расстройств шкалы акатизии Барнса (BAS), Симпсона—Ангуса (SAS) и аномальных непроизвольных движений (AIMS) [5, 17, 37].

Персонал исследовательских центров регистрировал все изменения в состоянии больных по указанным шкалам дважды в начале исследования и далее каждую неделю, а также наличие и характер нежелательных явлений. В конце 1-й и 4-й недель исследования производился забор образцов крови для фармакокинетического анализа.

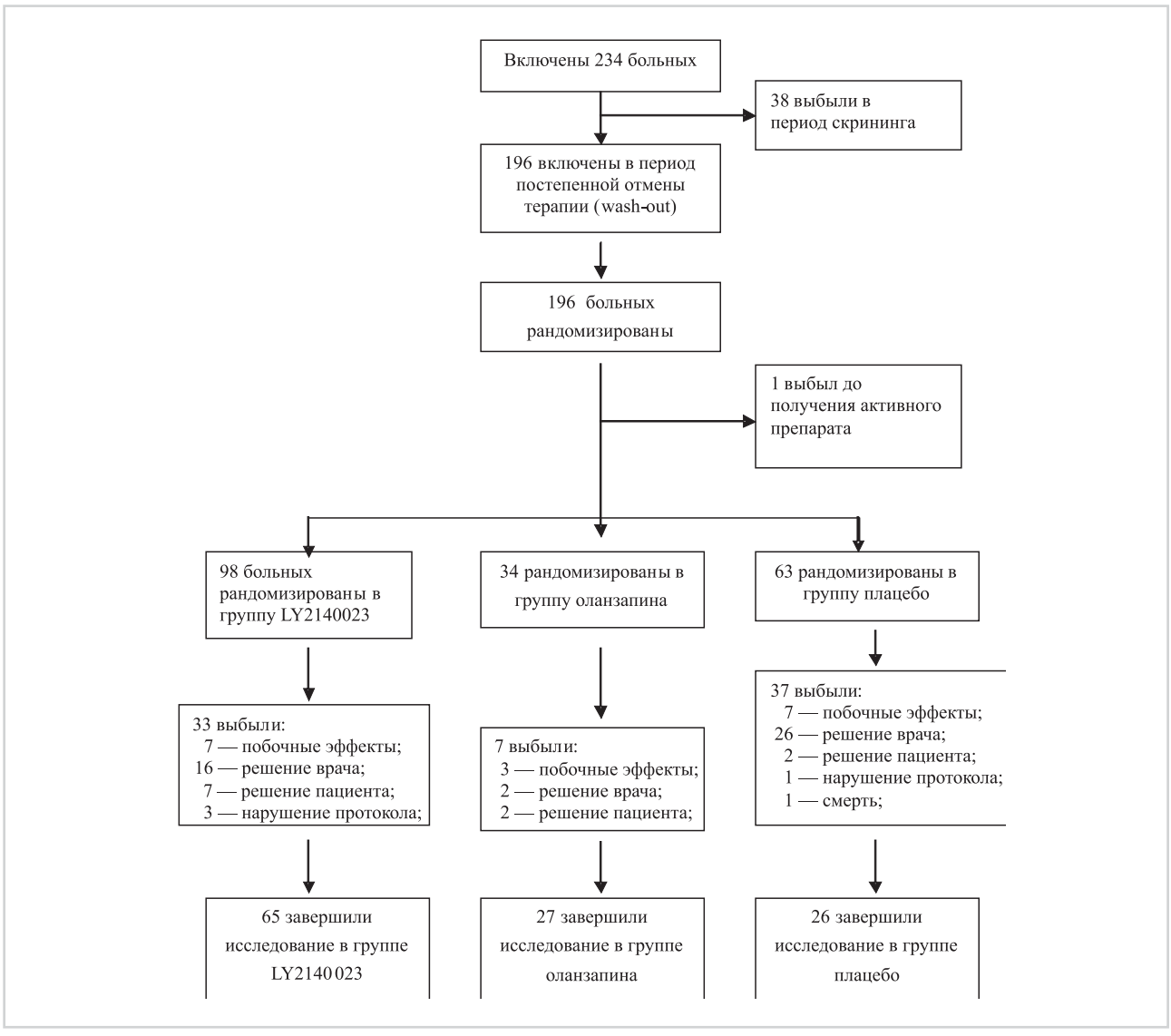


Рис. 1. **Схема распределения больных в ходе исследования.**

Регистрировались также показатели жизненно важных функций, ЭКГ, масса тела и уровень пролактина в крови.

Статистические методы. Исследование было запланировано таким образом, чтобы как минимум 78 пациентов были включены в группу получающих LY2140023 и 52 пациента в группу плацебо, что обеспечило бы вероятность около 86% для обнаружения между двумя видами терапии различия, равного 11, по сравнению с исходным общим количеством баллов шкалы PANSS при одностороннем 5% уровне значимости. Размер выборки был определен с помощью *t*-тестов из двух выборок при нескорректированных уровнях значимости, допуская стандартное отклонение равным 22,2.

Анализ эффективности и безопасности был проведен на всех рандомизированных пациентах согласно варианту терапии. Анализ изменения по сравнению с исходным значением был проведен у рандомизированных пациентов, у которых были получены исходные результаты, и которые прошли как минимум 1 обследование после исходного.

Первичной моделью анализа для первоначального общего количества баллов по эффективности, оцененных с помощью PANSS, была модель смешанных воздействий для повторных измерений — MMRM [36]. Зависимой переменной была оценка изменения по сравнению с исходным значением, проведенная после первичного обследования. Эта модель включала исходное значение в качестве ковариата с учетом исследовательского центра, особенностей пациента, терапии и воздействие терапии в зависимости от визита, а также неструктурированную ковариантную матрицу. Первым было сравнение LY2140023 и плацебо на 4-й неделе. Такая же модель анализа применялась для всех вторичных измерений эффективности (позитивная подшкала PANSS, негативная подшкала PANSS и шкала общего клинического впечатления (CGI-S)), и также применялась шкала оценки экстрапирамидных симптомов. Пациенты с редукцией общего балла по PANSS $\geqslant$25% квалифицировались как респондеры. Для анализа доли ответивших на терапию по общему количеству баллов по шкале PANSS во время каждого визита проводился тест Кохрана—Мантеля—Хензеля, а для учета последующих пропущенных данных применялся метод переноса вперед последнего значения (LOCF) [36].

Степени изменения по сравнению с исходными значениями массы тела и уровня пролактина анализировались с помощью MMRM. Модель включала исходное значение в качестве ковариата с учетом особенностей пациента, терапии, визита и результата терапии в зависимости от визита в качестве фиксированных воздействий, и использовала сложную симметричную ковариационную структуру. Возникшие вследствие терапии нежелательные явления сравнивались между группами терапии с помощью точного критерия Фишера. Испытания на эффективность между видами терапии были проведены при одностороннем уровне значимости 0,05, в то время как исследование имело силу при одностороннем уровне значимости 5% вследствие того, что стадия разработки вещества носила характер доказательства правильности концепции. Анализы изменений по сравнению с исходными значениями, а также все тесты на безопасность (включая оценку экстрапирамидных симптомов) были проведены при значимости 0,05 двустороннем уровне. Все анализы были проведены без поправки на множественность.

Все пациенты, которые были распределены случайным образом, для оценки влияния терапии использовали двойной слепой метод с применением плацебо. При вычислении общего количества баллов или баллов отдельно по подшкалам количество баллов считалось пропущенным, если хотя бы один из пунктов был пропущен. Так как ни один из исследовательских центров не имел менее чем по 2 рандомизированных пациента в каждой терапевтической группе, центры не были объединены для анализа.

Для непрерывных переменных показателей безопасности, таких как основные показатели состояния организма, масса тела, уровень пролактина и интервал $Q—T$ на ЭКГ, значения изменения по сравнению с исходным анализировались с помощью MMRM. Модель включала особенности пациента, терапию, воздействие терапии в зависимости от визита в качестве переменных. Влияние исследовательского центра для данных переменных в этой модели не рассматривалось. Для ковариационной структуры в этой модели была создана сложная симметрия. Для исходных характеристик пациента (возраст, вес, индекс массы тела), исходной эффективности, исходных количеств баллов по шкале оценки экстрапирамидных симптомов и изменения по сравнению с исходными данных лабораторных анализов был использован дисперсионный анализ (ANOVA) с фиксированным воздействием терапии для сравнения трех терапевтических групп. Лабораторные данные были преобразованы перед анализом в ранги, а для учета последующих пропущенных данных применялся метод переноса вперед последнего значения (LOCF).

Для категорийных данных, которые включали исходные индивидуальные характеристики пациента (пол, происхождение, курение, потребление алкоголя и другие особенности пациента), место жительства пациента, вызванные терапией нежелательные явления, нежелательные явления, приведшие к прекращению участия в исследовании, связанные с терапией отклонения в бóльшую или меньшую сторону лабораторных показателей, были проведены сравнения между терапевтическими группами с использованием точного критерия Фишера. Вызванные терапией паркинсонизм, акатизия и дискинезия были проанализированы с помощью теста Кохрана—Мантеля—Хензеля для каждого исследовательского центра при каждом визите.

Результаты

При терапии с назначением 40 мг LY2140023 или 15 мг оланзапина в течение 4 нед отмечалась достоверная редукция симптоматики по общему суммарному баллу PANSS, по CGI-S, а также по подшкалам позитивных и негативных симптомов PANSS в сравнении с плацебо (рис. 2, а—г).

Из представленных данных видно, что в группах LY2140023 и оланзапина зафиксировано быстрое наступление эффекта с достоверными признаками улучшения уже на 1-й неделе терапии (p<0,05; рис. 2, а—г). В дальнейшем вплоть до завершения исследования отмечалось стойкое улучшение (p<0,001) (рис. 2, а—г). По завершении 4 нед терапии доля респондеров была достоверно больше в группах LY2140023 — 32,0% (p<0,001) и оланзапина — 41,2% (p<0,001) в сравнении с группой плацебо — 3,2%.

Уровень пролактина непрерывно снижался на протяжении 4 нед терапии во всех трех группах (рис. 2, д). Через

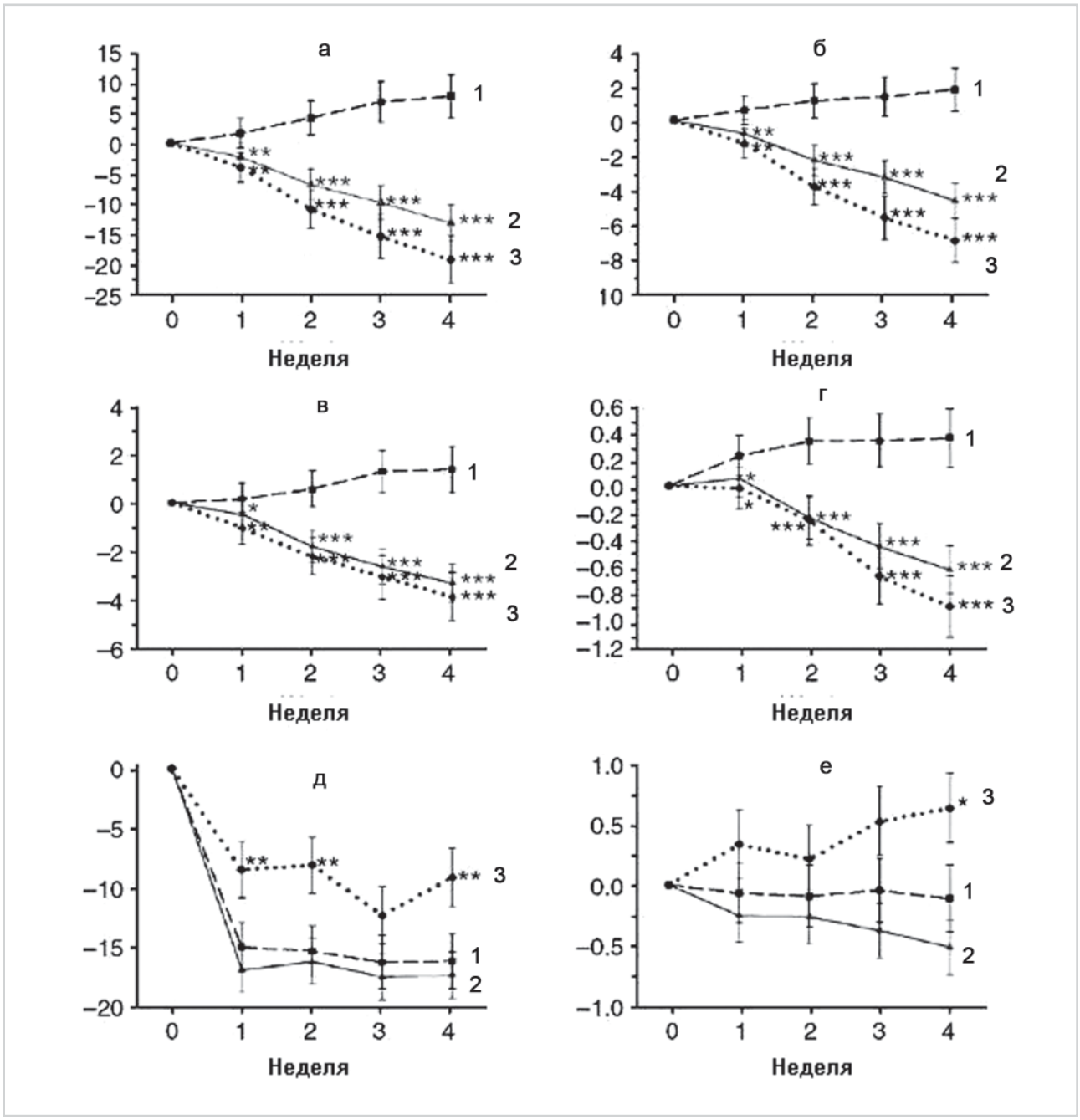


Рис. 2. **Еженедельные изменения показателей эффективности терапии в разных группах больных по результатам MMRM анализа.**

Обозначения: а — суммарный балл PANSS, б — балл позитивных симптомов PANSS, в — балл негативных симптомов PANSS, г — балл CGI-S, д — уровень пролактина, мкг/л, е — масса тела, кг. Статистическая достоверность рассчитывалась по сравнению с плацебо: * — $p \leqslant 0{,}05$; ** — $p \leqslant 0{,}01$; *** — $p \leqslant 0{,}001$. Кривая 1 — группа плацебо, 2 — лечение LY2140023, 3 — лечение оланзапином.

4 нед терапии в группе LY2140023 выявлено снижение массы тела в среднем на 0,51 кг (рис. 2, е). В группе оланзапина наблюдалась умеренная, но статистически достоверная (p=0,017) прибавка в весе (0,74 кг; рис. 2, е) в сравнении с группой плацебо. Достоверных изменений массы тела в группе плацебо не отмечалось.

Назначение 40 мг LY2140023 в указанном ранее режиме было безопасным и хорошо переносилось пациентами (см. таблицу). Большинство связанных с терапией нежелательных явлений были легкими или умеренными и не ограничивали применение препарата (в соответствии с клиническими оценками исследователей). Между терапевтическими группами не было статистических достоверных различий по числу пациентов с преждевременной отменой терапии из-за нежелательных явлений. Наиболее типичными, связанными с терапией, нежелательными явлениями в группе LY2140023 были нарушения сна, лабильность аффекта (p=0,038), тошнота, головная боль, сонливость и повышение креатининфосфокиназы в крови. В группе оланзапина связанные с терапией нежелательные явления включали повышение уровней триглицеридов в крови (p=0,005), нарушения сна, прибавку в

Частота (%) связанных с терапией нежелательных явлений в изученных группах больных

Симптом	LY2140023 (n=98)	Плацебо (n=63)	Оланзапин (n=34)	p
Расстройства сна	12,2	15,9	8,8	0,68
Лабильность аффекта	8,2	0,0	2,9	0,038
Тошнота	6,1	3,2	0,0	0,35
Головная боль	5,1	1,6	0,0	0,32
Сонливость	4,1	0,0	5,9	0,16
Повышение креатинфосфокиназы в крови	4,1	0,0	0,0	0,24
Тревога	3,1	6,3	0,0	0,29
Абдоминальная боль	3,1	1,6	0,0	0,83
Рвота	3,1	0,0	0,0	0,29
Акатизия	3,1	3,2	5,9	0,77
Ишемия миокарда	3,1	3,2	0,0	0,71
Снижение массы тела	3,1	1,6	0,0	0,83
Астения	3,1	0,0	0,0	0,29
Ажитация	2,0	11,1	5,9	0,040
Повышение триглицеридов крови	0,0	0,0	8,8	0,005
Повышение массы тела	0,0	1,6	5,9	0,034
Периодонтит	0,0	0,0	5,9	0,030

Примечание. Представлены показатели явлений с частотой >3% в терапевтической группе LY2140023 или с достоверно более высокой частотой.

массе тела (p=0,034), сонливость, акатизию, ажитацию и периодонтит.

В результате категориального анализа стандартных показателей экстрапирамидных симптомов ни в одной из терапевтических групп не выявлено значимых, связанных с терапией нарушений, таких как дискинезия, акатизия и паркинсонизм. Между группами также не было обнаружено достоверных различий в баллах по шкале SAS, шкале BAS и шкале AIMS. В период исследования не было также клинически значимых связанных с применением LY2140023 изменений витальных соматических показателей, лабораторных данных и ЭКГ.

К данным, приведенным в таблице, следует добавить, что в группе LY2140023 был 51% больных с более чем 1 нежелательным явлением, в группе плацебо — 49,2%, в группе оланзапина — 55,9% (p=0,83).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что препарат LY2140023 в дозе 80 мг/сут является потенциально эффективным средством монотерапии позитивных, негативных и других симптомов шизофрении с хорошими показателями переносимости и безопасности. LY2140023 статистически достоверно превосходил плацебо по всем показателям эффективности (суммарный балл PANSS, балл позитивных симптомов PANSS, балл негативных симптомов PANSS и балл шкалы CGI-S). Препарат не вызывал повышения уровня пролактина и утяжеления экстрапирамидных симптомов (ЭПС). У получавших LY2140023 пациентов было зафиксировано лишь небольшое снижение массы тела (см. рис. 2, е).

Полученные данные в целом свидетельствуют о потенциальной клинической пользе LY2140023 в лечении шизофрении, однако оптимальная доза этого препарата пока не установлена.

Следует отметить, что LY404039 и другие агонисты mGlu2/3 рецепторов не оказывают прямого действия на рецепторы дофамина и серотонина (5-HT2A). Однако возможен «функциональный» антагонизм в отношении 5-HT2A рецепторов в префронтальной коре, определяющий сходство механизмов действия атипичных антипсихотиков и агонистов mGlu2/3 рецепторов [3]. Атипичные антипсихотики, такие как клозапин и оланзапин, наряду с блокадой D2 рецепторов блокируют 5-HT2A рецепторы, с чем связывают их более высокую эффективность в отношении негативных и когнитивных нарушений [29]. Префронтальная кора рассматривается как отдел мозга, важный для реализации эффектов антипсихотиков и, в частности, их действия на негативные симптомы [4]. Считается, что блокада дофаминергической нейротрансмиссии в лимбической системе является общим свойством всех антипсихотиков. Преклинические данные свидетельствуют, что блокада мезолимбической дофаминергической нейротрансмиссии, свойственная всем атипичным антипсихотикам, может достигаться с помощью различных механизмов, включая активацию mGlu2/3 рецепторов, поскольку глутаматергические нейроны являются важными регуляторами дофаминергического тонуса в nucleus accumbens [39]. Агонисты mGlu2/3 рецепторов редуцируют выброс глутамата в nucleus accumbens [4] и опосредованно подавляют дофаминергическую нейротрансмиссию [14, 20]. В условиях *in vivo* активация mGlu2/3 рецепторов снижает вызванное амфетамином локомоторное возбуждение (передвижение и вертикальная стойка) [6]. Как и на модели PCP (фенциклидин-индуцированный психоз), эти эффекты агонистов mGlu2/3 рецепторов селективно блокируются антагонистами mGlu2/3 рецепторов [20].

Предполагается, что одним из механизмов патогенеза шизофрении является прогрессирующая нейродегенерация. В этом контексте агонисты mGlu2/3 рецепторов обладают нейропротективными свойствами, что показано на нескольких моделях апоптозной и некротической нейрональной дегенерации [13]. Возможности применения этих знаний для лечения больных шизофренией пока неизвестны и являются предметом дальнейших исследований.

Обычно при терапии атипичными антипсихотиками экстрапирамидные симптомы (ЭПС) выявляются в значительно меньшей степени, чем при использовании традиционных нейролептиков, однако риск развития ЭПС полностью не исключен. ЭПС могут провоцировать нарушения комплаентности и, как результат, снижение общей эффективности терапии антипсихотиками [12]. Применение LY2140023 не вызывало ЭПС и даже сопровождалось снижением (на уровне статистической тенденции) баллов по шкале акатизии Barnes (p=0,099) в сравнении с группой плацебо. Акатизия является тяжело субъективно переносимым расстройством в ряду ЭПС и сопровождается внутренним беспокойством с невозможностью сдерживать непроизвольные движения. Акатизия относится к типичным острым ЭПС, однако у некоторых пациентов, получающих длительную регулярную терапию антипсихотиками, приобретает стойкое хроническое течение.

Гиперпролактинемия часто выявляется у больных шизофренией, получающих нейролептическую терапию, но также может развиваться в легкой форме даже при терапии прототипическим атипичным антипсихотиком клозапином. В хорошо контролируемом исследовании дозозависимых концентраций пролактина обнаружено кратковременное повышение пролактина уже на 2-й неделе терапии оланзапином [8]. В отдельных случаях при приеме оланзапина наблюдается стойкое умеренное повышение уровня пролактина. Хотя клиническое значение повышения пролактина полностью неизвестно, у пациентов с хронической гиперпролактинемией отмечаются эндокринные расстройства (аменорея, галакторея, бесплодие, остеопороз и половые дисфункции). В нашем исследовании у пациентов, получавших LY2140023 и оланзапин, зафиксирована умеренная редукция сывороточных концентраций пролактина. В преклинических экспериментальных исследованиях показано, что LY379268 блокирует индуцированную стрессом или α-метил-*пара*-тирозином секрецию пролактина у крыс [22]. Поскольку проведенное исследование предусматривало лишь 4-недельную оценку купирующей терапии, сохраняется необходимость в дальнейшем уточнении изменений уровней пролактина.

Согласно глутаматной гипотезе шизофрении, препараты, корректирующие или регулирующие нарушения в глутаматергических путях, могут быть эффективны в терапии негативных и позитивных симптомов заболевания. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что препарат LY2140023, регулирующий глутаматергическую нейротрансмиссию за счет селективного агонизма к mGlu2/3 рецепторам, обладает антипсихотической активностью у больных шизофренией. Для подтверждения полученных результатов, а также для уточнения клинических преимуществ и потенциальных рисков этого нового подхода в лечении шизофрении необходимы дальнейшие, более масштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мосолов С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптомов шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М: Новый цвет 2001; 238.
2. *Adler C.M., Malhotra A.K., Elman I. et al.* Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. Am J Psychiat 1999; 156: 10: 1646—1649.
3. *Aghajanian G.K., Marek G.J.* Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res 2000; 31: 302—312.
4. *Andreasen N.C., Carpenter W.T.* Diagnosis and classification of schizophrenia. Schizophr Bull 1993; 19: 199—214.
5. *Barnes T.R.* A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiat 1989; 154: 672—676.
6. *Carlsson M., Carlsson A.* Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson`s disease. Trends Neurosci 1990; 13: 272—275.
7. *Cartmell J., Monn J.A., Schoepp D.D.* The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus D-amphetaminemotorbehaviorsinrats. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 161—170.
8. *Crawford A.M., Beasley C.M., Tollefson G.D.* The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. Schizophr 1997; 26: 41—54.
9. *Daw N.W., Stein P.S.G., Fox K.* The role of NMDA receptors in information processing. Annu Rev Neurosci 1993; 16: 207—222.
10. *Egan M.F., Straub R.E., Goldberg T.E. et al.* Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. Proc Nat Acad Sci USA 2004; 24: 101: 34: 12604—12609.
11. *Feinberg I.* Cortical pruning and the development of schizophrenia. Schizophr Bull 1990; 16: 567—568.
12. *Fleischhacker W.W., Meise U., Gunther V., Kurz M.* Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. Acta Psychiat Scand Suppl 1994; 382: 11—15.
13. *Flor P.J., Battaglia G., Nicoletti F. et al.* Neuroprotective activity of metabotropic glutamate receptor ligands. Adv Exp Med Biol 2002; 513: 197—223.
14. *Gainetdinov R.R., Mohn A.R., Bohn L.M., Caron M.G.* Glutamatergic modulation of hyperactivity in mice lacking the dopamine transporter. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 25: 10; 98: 20: 11047—11054; The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. Biol Psychiat 2001; 1: 50: 11: 845—855. Review. Erratum in: Biol Psychiat 2002; 15: 2; 51: 4: 346.
15. *Goff D.C., Tsai G., Manoach D.S.* D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. Am J Psychiat 1996; 153: 1628—1630.
16. *Guy W.* ECDEV Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised version. Bethesda MD 1976.
17. *Hamilton M.* The Assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959; 32: 50—55.
18. *Harrison P.J., Owen M.J.* Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 2003; 1: 361(9355): 417—419. *Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V. et al.* Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet 2002; 10: 71: 4: 877—892.
19. *Heresco-Levy U. et al.* D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. Biol Psychiat 2005; 57: 577—585.
20. *Hu G., Duffy P., Swanson C. et al.* The regulation of dopamine transmission by metabotropic glutamate receptors. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 412—416.
21. *Javitt D.C., Zukin S.R.* Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiat 1991; 148: 10: 1301—1308.
22. *Johnson M.P., Chamberlain M.* Modulation of stress-induced and stimulated hyperprolactinemia with the group II metabotropic glutamate receptor selective agonist, LY379268. Neuropharmacology 2002; 43: 799—808.
23. *Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A.* Positive and negative syndrome scale (PANSS) manual, Multi-Health Systems, North Tonawanda. NewYork (USA) 1986.
24. *Kim J.S. et al.* Low cerebrospinal glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Letter 1980; 20: 379—382.
25. *Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P.* Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiat 1994; 51: 3: 199—214.

26. *Lahti A.C., Koffel B., LaPorte D., Tamminga C.A.* Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1995; 13: 1: 9—19.
27. *Lewis D.A., Hashimoto T., Volk D.W.* Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 4: 312—324.
28. *Lipska B.K., Weinberger D.R.* To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology 2000; 23: 3: 223—239.
29. *Meltzer H.Y.* Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. In: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (eds.). 819—831.
30. *Overall J.E., Gorham D.R.* The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychological Reports 1962; 10: 6: 799—812.
31. *Patil T., Zhang L., Martenyi F. et al.* Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. Nature Med 2007; 13: 9: 1102—1107.
32. *Pilowsky L.S., Bressan R.A., Stone J.M. et al.* First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. Mol Psychiat 2006; 11: 2: 118—119.
33. *Rakic P., Bourgeois J.P., Goldman-Rakic P.S.* Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. Prog Brain Res 1994; 102: 227—243.
34. *Rorick-Kehn L.M. et al.* Pharmacological and pharmacokinetic properties of a structurally-novel, potent, selective mGlu2/3 receptor agonist: in vitro characterization of LY404039. J Pharmacol Exp Ther 2007; 321: 308—317.
35. *Schoepp D.D.* Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 12—20.
36. *Siddiqui O., Ali M.W.* A comparison of the random-effects pattern mixture model with last-observation-carried-forward (LOCF) analysis in longitudinal clinical trials with dropouts. J Biopharm Stat 1998; 8: 4: 545—563.
37. *Simpson G.M., Angus I.W.S.* A rating scale for extrapiramide side effects. Acta Psychiat Scand 1970; 46 (Suppl): 212: 11—18.
38. *Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V. et al.* Neuroregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet 2002; 10: 71: 877—892.
39. *Svensson L., Zhang J., Johannessen K., Engel J.A.* Effect of local infusion of glutamate analogues into the nucleus accumbens of rats: an electrochemical and behavioural study. Brain Res 1994; 643: 155—161.
40. *Tamminga C.A., Lahti A.C.* The new generation of antipsychotic drugs. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 73—76.
41. *Von Bohlen O., Dermietzel H.R.* Neurotransmitters and Neuromodulators 2002; 285.
42. *Xi Z.X. et al.* Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 608—615.
43. *Zipursky R.B., Lim K.O., Sullivan E.V. et al.* Widespread cerebral grey matter volume deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiat 1992; 49: 195—205.

* * *

ХРОНИКА

15—18 апреля 2010 г. в Москве в рамках программы очередного конгресса «Человек и лекарство» состоялась **конференция с международным участием на тему «Болезни движений: медицинские и социальные аспекты»**.

Конференция была проведена под эгидой Всемирного Общества по изучению болезней движений. Организаторами конференции помимо указанного общества являлись Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Российский государственный университет им. Н.И. Пирогова, Всероссийское общество неврологов и Департамент здравоохранения Москвы.

Помимо отечественных неврологов в ней приняли участие зарубежные ученые — *М. Бейкер* (Великобритания), *О. Гершаник* (Аргентина), *Э. Меламед* (Израиль), *Й. Мизуно* (Япония), *В. Ортель* (Германия), а также *Е.Н. Маджидова*, *Б.Г. Гафуров*, *Х.М. Халимова* и др. (Узбекистан). В соответствии с программой конференции состоялись следующие заседания: актовая лекция М. Бейкер (Великобритания) «Инициатива ВОЗ в отношении медицинского и социального бремени болезни Паркинсона: история и перспективы»; специальная сессия «Болезнь Паркинсона: современные достижения нейронаук и клинической медицины»; заседания на следующие темы: «Болезнь Паркинсона: медицинские и социальные аспекты», «Лечение болезни Паркинсона. Образовательная программа», «Преклиническая стадия болезни Паркинсона», «Современные представления о диагностике и лечении экстрапирамидных заболеваний», «Дифференциальная диагностика экстрапирамидных заболеваний. Видеосессия»; круглый стол «Оптимизация помощи больным с экстрапирамидными заболеваниями»; тема организации помощи больным с расстройствами движений была представлена также в форме презентации. На конференции была принята развернутая резолюция.

Конференция на тему «Биологическая психиатрия — клинической психиатрии» состоялась в Научном центре психического здоровья РАМН 24—25 марта 2010 г. Ее программа в первый день конференции включала доклады по различным аспектам биологической психиатрии: были заслушаны сообщения по генетике, психологии, нейрофизиологии, прижизненной визуализации, а также биохимии разных форм психической патологии. Второй день конференции, объединивший доклады на тему «Нейропептиды в психиатрии», был посвящен памяти профессора А.А. Зозули. В конференции приняли участие специалисты разных научных учреждений Москвы и других городов страны.