

# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЗАМЕЩЁННЫХ БЕНЗАМИДОВ: ТИАПРИД, СУЛЬПИРИД И АМИСУЛЬПРИД. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.В. Ястребов

*Отдел терапии психических и поведенческих расстройств  
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Современная номенклатура антипсихотических средств насчитывает не один десяток наименований, активно используемых на всех этапах психофармакотерапии. Показания к их назначению далеко не исчерпываются одними психотическими нарушениями, а включают широкий спектр расстройств, в том числе аффективные, тревожные, поведенческие и ряд других. Отдельного внимания заслуживают расстройства, находящиеся, на своего рода, «междисциплинарных стыках». В качестве примеров можно указать ряд двигательных расстройств (тики, гиперкинезы), также психосоматические, соматоформные и интоксикационные расстройства, психические нарушения инволюционного возраста, пограничные психические расстройства.

В числе лекарственных средств, уже много лет сохраняющих свои позиции в отношении упомянутых дополнительных показаний (наряду с основными), необходимо указать препараты класса замещённых бензамидов, которые уже не одно десятилетие активно используются для лечения не только развёрнутых психотических состояний или расстройств пограничного уровня, но и назначаются пациентам с расстройствами смежных уровней и областей [29, 30].

Замещённые бензамиды (точнее, 2-метоксибензамиды<sup>1</sup>, син. ортобензамиды, ортопрамиды) – отдельный класс фармакологических препаратов, используемых в качестве антипсихотических, антиэмитических (противорвотных), антидиспептических и прокинетических лекарственных средств, повышающих эвакуаторную активность желудка. Помимо общей структуры, эти препараты обладают сходным фармакологическим действием – селективной блока-

дой дофаминовых рецепторов D2-группы (D2, D3 и D4). В классификациях, основанных на механизме действия, замещённые бензамиды определяются как «комбинированные D2/D3 антагонисты» [20].

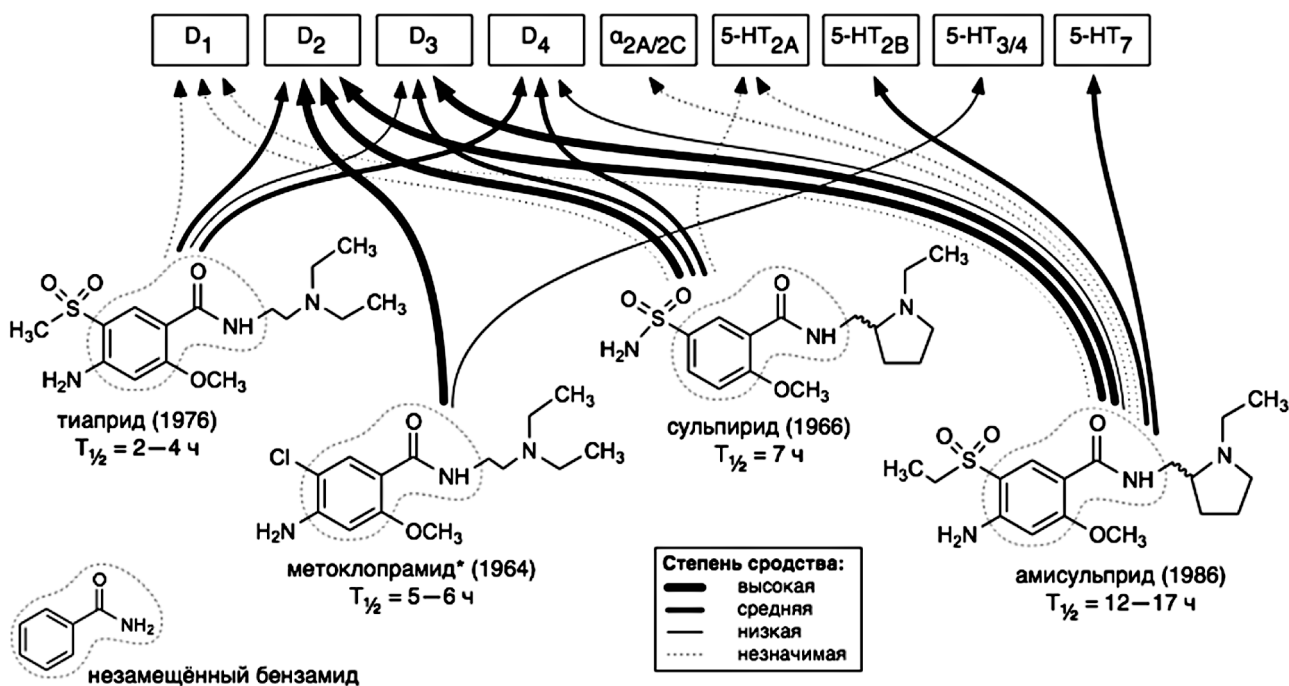
## Особенности химической структуры и фармакологические эффекты

Основными представителями этого класса, применяемыми в РФ, являются: сульпирид и метоклопрамид (церукал)<sup>2</sup> – первые прототипические препараты; а также тиаприд и амисульприд (рисунки). Молекулы ортопрамидов содержат три ключевых структурных элемента, ответственных за связывание с рецепторами-мишенями: ароматическое кольцо, карбонильная группа (C=O) и атом азота в основании. Как видно из структурных формул препаратов, существенные отличия между ними заключаются в наличии атома хлора в 5-й позиции у метоклопрамида вместо аминогруппы или этил-/метилсульфонил-группы у остальных препаратов, а также в наличии хирального центра в пирролидиновом кольце у сульпирида и амисульприда, что обуславливает существование лево- и правовращающих стереоизомеров; сами эти препараты представляют собой рацемическую смесь<sup>3</sup>. Фармакологические эффекты этих стереоизомеров различны, при этом, основную способность к связыванию с

<sup>2</sup> Метоклопрамид – препарат, используемый для симптоматической коррекции гастроэнтерологических расстройств, – является potentным антагонистом рецепторов D2-типа. По выраженности антиэметического действия превосходит хлорпромазин в 35 раз. Хотя по профилю клинических эффектов (включая антипсихотический) метоклопрамид качественно не отличается от других бензамидов, выраженность ЭПС и других побочных явлений при назначении препарата в эффективной для достижения антипсихотического действия дозировке ограничивает его использование в психофармакотерапии [29,65, 27,66].

<sup>3</sup> Выделенный левовращающий изомер сульпирида, – левосульпирид – используется в других странах в качестве самостоятельного антипсихотического препарата, а также входит в состав комбинированных лекарственных средств (например, левосульприд+рабепразол), предназначенных для применения в гастроэнтерологии.

<sup>1</sup> Историческими и структурными предшественниками 2-метоксибензамидов были: местный анестетик прокаин (син. новокаин, 1900-е гг., эфир 4-аминобензойной кислоты) и прокаинамид (1950, производное 4-аминобензамида), нашедший применение в качестве антиаритмического средства) [25]. В результате дальнейших работ по расширению этой группы лекарственных препаратов на основе сульпирида в конце 1960-х гг. был получен антидепрессант меклобемид.



\* данные о профиле фармакологического действия препарата предположительно нуждаются в уточнении

Основные лекарственные препараты — представители класса замещённых бензамидов и их взаимодействие с различными рецепторами [9,11,19,61,72]

дофаминовыми D2-рецепторами проявляют левовращающие изомеры, превосходя правовращающие в 10–100 раз. Таким образом, активными в отношении базового антагонистического действия на рецепторы D2-группы изомерами являются: лево-сульпирид и (S)-амисульприд [17, 22, 28, 45]. Менее активные правовращающие изомеры ответственны, тем не менее, за ряд дополнительных терапевтических эффектов сульпирида и амисульприда, расширяя, таким образом, показания к их назначению (см. ниже). Тиоприд, в отличие от сульпирида и амисульприда, лишен оптической изомерии, что, в числе прочего, может объяснять однонаправленность терапевтического действия препарата [23].

Считается, что находящаяся во 2-м положении метоксигруппа (–O–CH<sub>3</sub>) является ключевым элементом, определяющим сродство препарата к D2-рецепторам; удлинение этой цепи снижает дофаминергический потенциал препарата. Замена метильной на аминогруппу увеличивает сродство к D2-рецепторам и не затрагивает остальных свойств. Аналогичным образом, замена атома хлора на бром увеличивает сродство препарата к дофаминовым рецепторам, а на аминосульфонильную или метил-/этилсульфонильную группу (как у сульпирида, тиоприда и амисульприда соответственно) – уменьшает его [10, 27].

Особенность связывания бензамидов с дофаминовыми рецепторами состоит в уникальной избирательности в отношении рецепторов D2-типа: постсинаптические D2, D4 и пресинаптические D3. В отличие от других антипсихотических препаратов, это связы-

вание возможно только в присутствии ионов Na<sup>+</sup> (как установлено, обращающих D2-рецепторы в десенситизированное состояние – [71] и в определённом диапазоне pH, что предполагает возможность существования уникального для бензамидов центра связывания в структуре дофаминовых рецепторов D2-типа) [12, 47, 67, 69].

Для представителей этого класса препаратов характерно двойственное действие: препараты с высоким потенциалом действия (амисульприд и сульпирид) в низких дозах (например, 50–200 мг сульпирида в сутки), а препараты с меньшим потенциалом действия также и в средних дозах (например, 300–600 мг тиоприда в сутки) демонстрируют преимущественно антиэметический, антидиспетический и прокинетический эффекты. Отдельно регистрируемое психоактивирующее действие некоторых бензамидов может быть объяснено преимущественной блокадой ими пресинаптических D2-short<sup>4</sup> и D3-ауторецепторов, контролирующих синтез дофамина и его высвобождение. Это приводит к активизации дофаминергической системы в префронтальных отделах коры и также объясняет наличие антидепресс-

<sup>4</sup> Короткая и длинная изоформы дофаминовых рецепторов (D2-short [D2s] и D2-long [D2l] соответственно) предположительно выполняют различные функции: короткая изоформа – преимущественно пресинаптические ауторецепторы, длинная – постсинаптические рецепторы. Также, короткая изоформа больше представлена в чёрном веществе и гипоталамусе. Бензамиды проявляют больший аффинитет к короткой изоформе, что определяет особенности их фармакологического действия, включая свойственное этим препаратам повышение уровня пролактина при действии на дофаминергические структуры гипоталамо-гипофизарной системы [18,12].

сивного эффекта и редукцию первичной негативной симптоматики [61]. Также, существует предположение, что, в то время, как левовращающие изомеры в большей степени ответственны за антагонистическое действие (антипсихотический эффект), сочетанное антагонистическое и агонистическое действие правовращающих изомеров позволяет говорить об их роли в стимулирующем, антинегативном и антидепрессивном действиях препарата [71].

Дальнейшее повышение дозы (для сульпирида и амисульприда: 300–800 мг в сутки; для тиаприда: от 600–800 мг в сутки и выше), предположительно увеличивает уровень проникновения через гематоэнцефалический барьер (см. ниже), приводит к более выраженной блокаде постсинаптических рецепторов D2-типа, что проявляется в отчётливом антипсихотическом действии и приводит к эффективному воздействию на продуктивную психотическую симптоматику [51, 61].

Предполагается, что, за исключением, возможно, метоклопрамида, всё семейство бензамидов обладает большей селективностью в отношении дофаминовых рецепторов, локализованных в лимбической и гиппокампальной областях, чем в стриатуме, что объясняет меньшую выраженность экстрапирамидных расстройств, даже при их назначении в высоких дозировках. Наиболее развитым комплексом фармакологических эффектов обладает амисульприд, который характеризуется высоким аффинитетом к дофаминовым D2- и D3-рецепторам, а в меньшей степени также обладает сродством к ряду серотониновых рецепторов [1]. Важной особенностью тиаприда является предельное значение количества оккупированных D2-рецепторов на уровне 80% даже при достижении предельной концентрации препарата в плазме, что объясняет сбалансированность клинического действия препарата наряду с редким возникновением побочных эффектов, связанных с дофаминергическим действием. Также, тиаприд отличается от классических нейролептиков тем, что не вызывает каталепсии в анимальных экспериментах, даже при назначении в пиковых дозах. Из-за отсутствия у него активирующего действия некоторыми авторами тиаприд определяется как «бензамид с седативными свойствами» [23]. Последняя особенность, помимо меньшего, чем у других бензамидов воздействия на пресинаптические D2/D3-рецепторы, может быть связана с взаимодействием с  $\gamma$ -гидроксibuтират-рецепторами и также проявляется у остальных препаратов группы при назначении в высоких дозах [56].

Отдельного внимания заслуживает повышенный аффинитет бензамидов к D2-рецепторам, предвительно сенситизированным к дофамину. Предполагается, что именно это свойство отвечает за дискинетический эффект, свойственный бензамидам и ставший одним из основных показаний к назначению тиаприда [52].

Экспериментально установлено, что бензамиды уже в начальных дозах тормозят стимулирующее действие дофаминергических агонистов. В то же время, достижение каталептического эффекта, если и становится возможным, то только при назначении предельных доз и, как будет ниже показано, лишь с использованием особых путей введения. Для традиционных нейролептиков оба эти эффекта одинаково достижимы. Таким образом, подтверждается гипотеза об атипичном механизме действия бензамидов, проявляющих антипсихотический эффект в дозах, недостаточных для становления развёрнутой нейролепсии [46].

В целом, сравнение замещённых бензамидов с типичными антипсихотическими препаратами показывает, что их отличительной особенностью является селективное связывание с дофаминовыми рецепторами D2-типа при минимальном сродстве к дофаминовым рецепторам D1-типа, а также с гистаминовыми и мускариновыми рецепторами. Такой профиль фармакологической активности объединяет замещённые бензамиды с некоторыми антипсихотиками первого поколения (например, с пимозидом) с одной стороны, а также с атипичными антипсихотическими препаратами второго поколения – с другой. Эта особенность позволяет фармакологам относить бензамиды к атипичным антипсихотикам [12, 62].

#### **Фармакокинетические особенности**

Фармакокинетические показатели препаратов одной группы, несмотря на значительное сходство структуры, могут существенным образом отличаться: в то время как сульпирид и его левовращающий изомер левосульпирид обладают невысокой биодоступностью при пероральном приёме, порядка 30% (из-за особенностей абсорбции и эффекта первого прохождения через печень), тиаприд (подобно метоклопрамиду) подвергается более полной абсорбции, что необходимо учитывать при определении начальных дозировок и при смене препарата. Считается, что процессы абсорбции и элиминации метоклопрамида и тиаприда близки к линейным [13, 15, 52, 73].

За исключением рассмотренной особенности сульпирида, печёночный метаболизм бензамидов относительно невелик. В связи с их гидрофильностью, основную роль в выведении играет почечный клиренс. Значительная часть выводится в неизменённом виде [24]. Период полувыведения является достаточно коротким и варьирует от 2–4 часов для тиаприда до 12–17 часов для амисульприда, что формально определяет необходимость двух- и даже трёхкратного приёма препарата при курсовом назначении (в противоположность разовому приёму при симптоматическом использовании метоклопрамида). До 70–80% от поступившей после внутривенного введения дозы выводятся в неизменённом виде почками, а до 25% – через кишечник. Эту особенность метаболизма бензамидов необходимо учитывать при их

назначении пациентам с нарушением функции почек, поскольку назначение бензамидов пациентам пожилого возраста снижает показатель почечного клиренса до 50% [57, 58].

### Прохождение через гематоэнцефалический барьер

Ещё одним из различий между бензамидами является соотношение гидрофильности/липофильности у различных представителей<sup>5</sup>. Известно, что, например, замещение аминогруппы (сульприд) в сульфонильном радикале на этильную группу (сультоприд<sup>6</sup>) при прочих неизменных повышает липофильность [49].

Ещё в ранних работах было показано, что гидрофильные бензамиды слабее проникают через мембраны гематоэнцефалического барьера в сравнении с более липофильными препаратами: в животном эксперименте прямое введение сульпирида в желудочки мозга вызывало эффекты (включая каталептический) либо равные галоперидолу, либо превосходящие его в 2–3 раза; напротив, парентеральное введение ослабляло некоторые из этих эффектов порой в десятки раз [33, 35]. Тем не менее, выраженность клинического действия, регистрируемого при назначении бензамидов, не могла быть объяснена только тем или иным опосредованным воздействием на дофаминергические системы тех участков мозга, которые были «перекрыты» (как изначально предполагалось) для этих препаратов гематоэнцефалическим барьером [4]. Сами бензамиды после введения обнаруживались в мозге в концентрациях от 1/30 (через час после приёма) до 1/5 (через 8 час. после приёма) от содержания в плазме крови. Такие показатели свидетельствовали о неполном поступлении, а также о сильно замедленном поступлении и выведении через гематоэнцефалический барьер [74]. Также было обнаружено, что различия в концентрации бензамидов в различных отделах мозга могут достигать соотношений от 3–10% до 200% от концентрации в плазме крови, различаясь в 20 и более раз [32]. Более гидрофильные бензамиды преимущественно обнаруживаются в гипоталамусе, продолговатом мозге, мозжечке, а также гипофизе и шишковидном теле. Бензамиды с лучшей липофильностью дополнительно поступают в стриатум, мезолимбическую область и гиппокамп [21, 49].

В дополнение к этим данным, в последующем было показано, что, хотя способность бензамидов к самостоятельному проникновению через мембраны является очень низкой<sup>7</sup>, их поступление через гема-

тоэнцефалический барьер осуществляется, наряду с другими механизмами, рядом семейств мембранных белков (SLC – транспортеры органических катионов/анионов, ABC – инфлюкс- и эффлюкс-транспортеры), обеспечивающих перенос этих препаратов через мембраны, и, предположительно, рядом других (система Р-гликопротеина). Выраженность взаимодействия бензамидов с мембранными транспортерами оказалась различной (в порядке возрастания): тиаприд < сульпирид < амисульприд. Наименьший аффинитет тиаприда в отношении транспортеров SLC/ABC предположительно объясняется отсутствием аминогруппы, присоединённой к бензольному кольцу (как у амисульприда) или в составе аминосульфонильной группы (как у сульпирида). Также, предполагается, что бензамиды проявляют свойства блокаторов для белков-транспортеров, что требует уточнения показателей поступления препаратов при длительном и сочетанном назначении. Имеются отдельные указания и на то, что в системах мембранного транспорта существуют ещё не выделенные транспортеры, ответственные за поступление бензамидов [50]. Как видно, все эти данные на сегодня могут рассматриваться лишь как предварительные, а точный механизм трансмембранного поступления и выведения бензамидов нуждается в последующем изучении.

### Клинические эффекты и применение

Клиническое действие замещённых бензамидов подробно рассмотрено в ряде отечественных обзорных работ [1, 3–6]. В них приводятся детальные рекомендации по назначению конкретных препаратов, которые в достаточной степени отражают широту использования препаратов бензамидной структуры. Отметим общие пункты применения бензамидов в целом с выделением некоторых, существенных, на наш взгляд, особенностей.

В спектре психотропной активности бензамидов выделены собственно антипсихотический (с влиянием как на продуктивную, так и на негативную симптоматику), антидепрессивный, анксиолитический, седативный и вегетостабилизирующий эффекты, а также способность проявлять свойства «корректоров поведения» и влиять на широкий спектр двигательных расстройств: от моторных тиков до экстрапиримидных нарушений.

Общей областью применения всех трёх препаратов являются психотические состояния различного генеза: галлюцинаторные и поведенческие расстройства при шизофрении, экзогенных или инволюционных психозах, протекающие с психомоторным возбуждением. При этом, с учётом того факта, что в отличие от большинства других антипсихотических средств, бензамиды не вызывают каталептических явлений, а также не обладают седативным эффектом [51], в случаях, когда выраженность психомоторного возбуждения и агрессивного поведения

<sup>5</sup> Логарифмический коэффициент разделения в системе «октанол/вода» – выражает отношение растворимости вещества в неполярных растворителях, включая липиды, и растворимости в воде.

<sup>6</sup> Антипсихотический препарат бензамидной структуры сультоприд («Барнетил») в настоящее время в РФ не поставляется и не производится

<sup>7</sup> Точные значения составляют: 0,4×10<sup>-6</sup> см/с – амисульприд, 1,2×10<sup>-6</sup> см/с – сульпирид, 1,5×10<sup>-6</sup> см/с – тиаприд; для сравнения, клозапин: 7,5×10<sup>-6</sup> см/с [50].

играет существенную роль, считается уместным на начальных этапах терапии их сочетание с бензодиазепиновыми транквилизаторами, антипсихотическими средствами с седативным эффектом или карбамазепином [42, 63, 64]. При продолжительности курсов терапии (не менее 6–8 недель) гармоничное воздействие оказывается на весь спектр позитивных нарушений в структуре состояния [34, 53]. Отдельную важность представляет вопрос об антинегативном действии препаратов бензамидной группы. Снижение выраженности негативной симптоматики для сульпирида и амисульприда, сравнимо с эффектами большинства других атипичных нейролептиков или превосходит их [43].

Популярность бензамидов для использования в психосоматической медицине и общемедицинской сети определяется рядом факторов. Нужно отметить благоприятное соматотропное действие, которое связано как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и периферическим антидиспептическим прокинетическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием.

Типичные показания для сульпирида различаются в широком диапазоне доз (от 100 до 1 500 мг в сутки): тревожные и депрессивные расстройства, соматоформные и психосоматические нарушения, хроническая и острая шизофрения. Амисульприд в начальных дозах нашёл применение при дистимиях, в более высоких – для лечения шизофрении, проявляя эффективность в отношении как продуктивных, так и негативных симптомов [1]. Иной уровень потенциала у тиаприда определяет его использование в смежных областях: хореоформные дискинезии, цефалгии, поведенческие и психотические нарушения у пациентов с алкоголизмом (включая делириозные состояния) и с деменцией, а также психотические, психоневрологические и психосоматические состояния в детском и инволюционном возрасте. Отмечается, что низкая вероятность развития экстрапирамидных расстройств, отсутствие выраженной седации, антихолинергических и антиадренергических эффектов, наряду с другими бензамидами, делают амисульприд препаратом выбора у пожилых пациентов [42].

### Бензамиды при лечении поздней дискинезии

Способность различных замещённых бензамидов вызывать побочные эффекты, типичные для других антипсихотиков [1, 16, 52]

Препарат	Седация	ЭПС	Влияние на сердечный ритм	Увеличение уровня пролактина	Прибавка веса	Взаимодействие с алкоголем
Сульпирид	—	+	—	++	+/-	+/-
Тиаприд	+	-/+	—	+	+/-	—
Амисульприд	—	++	—	+++	+/-	+/-

Примечания: +++ – выраженный эффект; ++ – клинически значимый эффект; + – незначительный эффект; +/- – эффект не выражен или отсутствует; — эффект отсутствует.

В своё время было высказано предположение, что поздняя дискинезия манифестирует вследствие увеличения дофаминергической активности в ответ на хроническую блокаду дофаминовых рецепторов [37]. В соответствии с этим положением, в качестве одного из возможных путей терапии этих нарушений было предложено назначение нейролептика пациентам, у которых они были уже отменены, или увеличение дозы пациентам, которые их ещё принимали [38]. Предпочтение рекомендовалось отдавать селективным дофаминергическим антагонистам, включая замещённые бензамиды: сначала метоклопрамид, а впоследствии тиаприд [13, 36, 54].

### Безопасность и переносимость

Оценка переносимости терапии показывает, что главная особенность бензамидов – меньшая способность вызывать экстрапирамидные нарушения (ЭПС), при повышенной способности вызывать повышение уровня пролактина [2]. Другие важные отличия касаются отсутствия влияния на сердечный ритм и прибавку веса, а также меньшую выраженность седативного действия в сочетании с отсутствием развёрнутого нейролептического эффекта (таблица).

Экстрапирамидные нарушения характерны для бензамидов в разной степени. При терапии тиапридом они редки в связи с меньшим дофаминергическим потенциалом.

Наиболее подробно описаны ЭПС, возникающие при назначении метоклопрамида, что, очевидно, также может быть объяснено распространённостью его применения. В их числе наблюдаются: острые нарушения (дистонические реакции, акатизия), а также поздние дискинезии, возникающие примерно у 20% пациентов, принимающих препарат более 12 недель [26, 39]. Исследование случаев поздних дискинезий вне психиатрической службы показало, что чаще всего (у 25,8% всех пациентов с этими нарушениями из общей популяции) препаратом, ассоциированным с их возникновением, был метоклопрамид [48]. Такая тенденция для метоклопрамида, отмеченная уже с середины 1980-х гг., привела к тому, что в настоящее время в США Администрация (по контролю) за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) обязала производителей метокло-

прамида включать соответствующие предупреждения к препаратам.

Амисульприд по частоте развития экстрапирамидных расстройств, связанных с необходимостью изменения терапии или назначения корректоров, занимает промежуточное место между оланзапином (для которого они не свойственны) и рисперидоном (у которого вероятность их развития максимальна среди атипичных нейролептиков [43]). ЭПС при назначении амисульприда, возможно из-за наибольшего дофаминергического потенциала, десятикратно превосходящего таковой для сульпирида, наиболее разнообразны и регистрируются в широком диапазоне доз. Уже в самом начале терапии могут отмечаться проявления острой акатизии, нередко маскируемые симптоматикой тревожного круга или же ошибочно диагностируемые как усиление тревоги. Надо отметить, что симптомы акатизии не всегда транзиторны, а эффективность антихолинергических препаратов для коррекции акатизии, как правило, недостаточна, в частности, уступает действию бензодиазепиновых транквилизаторов. В связи с плохой субъективной переносимостью этих симптомов и большой частотой отказов от терапии после их возникновения, наиболее оправданными являются снижение дозы или смена препарата с возможностью перевода на сульпирид или тиаприд [8].

Многие авторы соглашаются, что изложенная выше информация в отношении амисульприда может быть в значительной степени аппроксимирована и на его предшественника – сульпирид, с поправками на меньшую биодоступность и менее выраженный дофаминергический потенциал этого препарата [12,

55]. Однако, существуют и другие данные. Так, в недавней работе E.C.Lai и соавт. [40], исследовавших побочные реакции у 5750 больных шизофренией, показано, что по частоте возникновения ЭПС сульпирид (к сожалению, без указания использованных доз) занимает второе место после галоперидола (и перед рисперидоном), достоверно превосходя амисульприд (соотношение шансов возникновения [odds ratio] 1,73 против 0,54 соответственно).

Отличие от большинства других антипсихотических препаратов, бензамиды не вызывают значимой прибавки веса при длительной терапии, что нашло отражение в клинических рекомендациях по предотвращению метаболических нарушений при назначении антипсихотической терапии [2, 41, 68].

### Заключение

Как было показано выше, замещённые бензамиды принципиально отличаются во многих отношениях как от типичных нейролептиков, так и от атипичных антипсихотических препаратов. Разнообразие терапевтических эффектов и широта показаний с использованием большого диапазона доз определяют, как подчёркивает В.Точилев [5], их «оригинальные терапевтические свойства». Лекарственная резистентность и непереносимость терапии, неблагоприятные эффекты лекарственного взаимодействия и особые требования к фармакологическому действию – вот неполный перечень фармакологических проблем, преодолеть которые возможно с использованием антипсихотических препаратов широкого действия из группы замещённых бензамидов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Амисульприд (Солиан): наиболее атипичный из атипичных нейролептиков // Фарматека. 2006. Т. 2. С. 2–5.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Шизофрения и биполярное расстройство. Вопросы клиники и терапии. М.: «Перо», 2013.
3. Данилов Д.С. Возможность использования сульпирида для лечения психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 6. С. 91–98.
4. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 6. С. 207–209.
5. Точилев В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные бензамидов в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 3. С. 137–145.
6. Шмуклер А.Б. Обзор применения тиаприда в современных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 105–108.
7. Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 4.
8. Ястребов Д.В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Т. 15, № 1. С. 36–44.
9. Abbas A.I., Hedlund P.B., Huang X., Tran T.B., Meltzer H., Roth B. Amisulpride is a potent 5HT-7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo // Psychopharmacology. 2009. Vol. 205. P. 119–128.
10. Aboul-Enein M.N., EL-Azzouny A.A., Attia M.I., Maklad Y.A., Abd El-Hamid I.M., Ismail N.M.S., Abd El-Hamid W.H.A. Dopamine D2 receptor antagonist activity and molecular modeling of certain new cyclohexane derived arylcarboxamides structurally related to metoclopramide // Dig Journal of Nanomaterials and Biosphere. 2012. Vol. 7. P. 537–553.
11. Arima T., Samura N., Nomura Y., Segawa T. Comparison of effects of tiapride and sulpiride on D-1, D-2, D-3 and D-4 subtypes of dopamine receptors in rat striatal and bovine caudate nucleus membranes // Japan J. Pharmacology. 1986. Vol. 41. P. 419–423.
12. Barnes T. Antipsychotic drugs and their side-effects. New-York: Academic Press, 1994.
13. Bateman D.N. Metoclopramide and haloperidol in tardive dyskinesia // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 135. P. 505–508.
14. Bateman D.N. Clinical pharmacokinetics of metoclopramide // Clin. Pharmacokinetics. 1983. Vol. 8, № 6. P. 523–529.
15. Bressolle F., Bres J., Faure-Jeantis A. Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1992. Vol. 81. P. 26–32.
16. Bushe C., Yeomans D., Floyd T. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // J. Psychopharmacol. 2008. Vol. 22, Suppl. P. 56–62.
17. Castelli M.P., Mocchi I., Sanna A.M., Gessa G.L., Pani L. (-)S amisulpride binds with high affinity to cloned dopamine D(3) and D(2) receptors // Europ. J. Pharmacology. 2001. Vol. 432, N 2–3. P. 143–147.
18. Castro S.W., Strange P.G. Differences in the ligand binding properties of the short and long versions of the D2 dopamine receptor // J. Neurochemistry. 1993. Vol. 60. P. 372–375.
19. Coukell A.J., Spencer C., Benfield C. Amisulpride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia // CNS Drugs. 1996. Vol. 6, N 3. P. 237–256.
20. Csernansky J. Antipsychotics. Berlin: Springer, 1996.
21. Cudennec A., Fage D., Bénavidès J., Scatton B. Effects of

- amisulpride, an atypical antipsychotic which blocks preferentially presynaptic dopamine autoreceptors, on integrated functional cerebral activity in the rat // *Brain Research*. 1997. Vol. 12, N 1–2. P. 257–265.
22. Donahue T.J., Hillhouse T.M., Webster K.A., Young R., De Oliveira E.O., Porter J.H. (S)-amisulpride as a discriminative stimulus in C57BL/6 mice and its comparison to the stimulus effects of typical and atypical antipsychotics // *Europ. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 734, N 5. P. 15–22.
  23. Dose M., Lange H.W. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes // *Pharmacopsychiatry*. 2000. Vol. 33, N 1. P. 19–27.
  24. Dufour A., Desanti C. Pharmacocinétique et métabolisme de l'amisulpride // *Annals of Psychiatry*. 1988. Vol. 3. P. 298–305.
  25. Goodman L.S., Gilman A. (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*, 3rd edition. NY: MacMillan, 1965. P. 699–715.
  26. Grimes J.D., Hassan M.N., Preston D.N. Adverse neurologic effects of metoclopramide // *Canadian Medical Association Journal*. 1982. Vol. 126. P. 23–25.
  27. Harrington R.A., Hamilton C.W., Brogden R.N., Linkewich J.A., Romankiewicz J.A., Heel R.C. et al. Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use // *Drugs*. 1983. Vol. 12. P. 81–131.
  28. Jenner P., Clow A., Reavill C., Theodorou A., Marsden C.D. Stereoselective actions of substituted benzamide drugs on cerebral dopamine mechanisms // *J. Pharmacy Pharmacol.* 1980. Vol. 32, N 1. P. 39–44.
  29. Justin-Besançon L., Laville C. Action antiémétique du metoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine. *Comptes Rendus des Seances de la société de Biologie de Paris*. 1964. Vol. 158. P. 723.
  30. Justin-Besançon L., Laville C., Thominet M. Le métoclopramide et ses homologues: introduction à leur étude biologique // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 1964. Vol. 258. P. 4384–4386.
  31. Justin-Besançon L., Thominet M., Laville C., Margarit J. Constitution chimie et propriétés biologiques du sulpiride // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 1967. Vol. 265. P. 1253.
  32. Härter S., Hüwel S., Lohmann T., Abou et el A., Langguth P., Hiemke C., Galla H.-J. How does the benzamide antipsychotic amisulpride get into the brain? – An in vitro approach comparing amisulpride with clozapine // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28. P. 1916–1922.
  33. Herberg L.J., Wishart T.B. Selective permeation of the blood-brain barrier as a cause of the anomalous properties of "atypical" neuroleptics // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980. Vol. 12. P. 871–873.
  34. Herrera-Estrella M., Apiquian R., Fresan A., Sanchez-Torres I. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: a prospective open-label study // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 5. P. 22.
  35. Honda F., Satoh Y., Shimomura K., Satoh H., Noguchi H., Uchida S., Kato R. Dopamine receptor blocking activity of sulpiride in the central nervous system // *Japan J. Pharmacol.* 1977. Vol. 27, N 3. P. 397–411.
  36. Inoue F. Adverse reactions of antipsychotic drugs // *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1979. Vol. 13. P. 198–208.
  37. Klawans H.L. The pharmacology of tardive dyskinesias // *Am. J. Psychiatry*. 1973. Vol. 130. P. 82–86.
  38. Kobayashi R.M. Drug therapy of tardive dyskinesias // *New Eng. J. Medicine*. 1977. Vol. 296. P. 257–260.
  39. Kris M.G., Tyson L.B., Gralla R.J. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide // *New Eng. J. Medicine*. 1983. Vol. 309. P. 433–444.
  40. Lai E.C., Hsieh C.-Y., Yang Y.-H.K., Lin S.-J. Detecting potential reactions of sulpiride in schizophrenic patients by prescription sequence symmetry analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 2. e89795.
  41. Lambert T., Chapman L.H. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement // *MJA*. 2004. Vol. 181, N 10. P. 544–548.
  42. Lecrubier Y., Azorin M., Bottai T., Dalery J., Garreau G., Lemperiere T., Lisoprawski A., Petitjean F., Vanelle J.M. Consensus on the practical use of amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2001. Vol. 44, N 1. P. 41–46.
  43. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R., Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 180–190.
  44. L'Hermite M., Michaux-Duchêne A., Robyn C. Tiapride-induced chronic hyperprolactinaemia: interference with the human menstrual cycle // *Acta Endocrinologica (Copenh)*. 1979. Vol. 92, N 2. P. 214–227.
  45. Lidow M.S., Goldman-Rakic P.S., Rakic P., Innis R.B. Dopamine D2 receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [<sup>3</sup>H]raclopride // *Proceedings of National Academy of Sciences. USA*. 1989. Vol. 86. P. 6412–6416.
  46. Magnusson O., Fowler C.J., Köhler C., Ögren S.O. Dopamine D2 receptors and dopamine metabolism. Relationship between biochemical and behavioural effects of substituted benzamide drugs // *Neuropharmacology*. 1986. Vol. 25, N 2. P. 187–197.
  47. Malmberg A., Jerning E., Mohell N. Critical reevaluation of spiperone and benzamide binding to dopamine D2 receptors: evidence for identical binding sites // *Europ. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 303, N 1–2. P. 123–128.
  48. Mejia N., Vuong K., Hunter C., Jankovic J. Medications associated with the onset of tardive dyskinesia // *Movement Disorders*. 2005. Vol. 20, Suppl 10. S18.
  49. Mizuchi A., Kitagawa N., Miyachi Y. Regional distribution of sulpiride and sulpiride in rat brain measured by radioimmunoassay // *Psychopharmacology*. 1983. Vol. 81. P. 195–198.
  50. Pereira D.S., Joao N., Tadjerpisheh S., Abu Abed M., Saadatmand A.R., Weksler B., Romero I.A., Couraud P., Brockmüller J., Tzvetkov M.V. The poorly membrane permeable antipsychotic drugs amisulpride and sulpiride are substrates of the organic cation transporters from the SLC22 family // *AAPS Journal*. 2014. Vol. 16, N 6. P. 1247–1258.
  51. Perrault G., Depoortere N., Morel E., Sanger D.J., Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity // *J. Pharmacol. Exper. Therapy*. 1997. Vol. 280. P. 73–82.
  52. Peters D.H., Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome // *Drugs*. 1994. Vol. 47, N 6. P. 1010–1032.
  53. Peuskens J., Bech P., Moller H.-J., Bale R., Fleurott O., Rein W. Сравнение amisульприда и ризперидона в терапии острых состояний при шизофрении (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005. Т. 7, № 1.
  54. Pollack P., Gaio J.-M., Hommel M., Pellat J., Perret J. Effects of tiapride in tardive dyskinesia // *Psychopharmacology*. 1985. Vol. 85. P. 236–239.
  55. Rao V.A., Bailey J., Bishop M., Coppen A. A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride // *Psychopharmacology (Berl)*. 1981. Vol. 73, N 1. P. 77–80.
  56. Ratomponirina C., Gobaille S., Hode Y. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells // *Europ. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 346. P. 331–337.
  57. Rey E., d'Athis P., Richard M.O., de Lauture D., Olive G. Pharmacokinetics of tiapride and absolute bioavailability of three extravascular forms // *International Journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*. 1982. Vol. 20, N 2. P. 62–67.
  58. Roos R.A., de Haas E.J.M., Buruma O.J.S., de Wolff F.A. Pharmacokinetics of tiapride in patients with tardive dyskinesia and Huntington's disease // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 31. P. 191–194.
  59. Rozenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacology*. 2002. Vol. 17. P. 1–13.
  60. Scatton B., Cohen C., Perrault G., Oblin A., Claustre Y., Schoemaker H., Sanger D.J., Rouquier L., Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride // *European Psychiatry*. 2001. Vol. 16. P. 29s–34s.
  61. Schoemaker H., Claustre Y., Fage D., Rouquier L., Chergui K., Curet O., Oblin A., Gonon F., Carter C., Benavides J., Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity // *J. Pharmacol. Exper. Therapy*. 1997. Vol. 280. P. 83–97.
  62. Sekine Y., Rikihisa T., Ogata H. Correlations between in vitro affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. P. 583–587.
  63. Soyka M., Klute V.M., Horak M. A combination of tiapride/carbamazepine in outpatient alcohol detoxification // *Europ. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002. Vol. 252. P. 197–200.
  64. Soyka M., Schmidt P., Franz M., Barth T., de Groot M., Kienast T., Reinert T., Richter C., Sander G. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine // *Europ. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 256. P. 395–401.
  65. Stanley M., Lautin A., Rotrosen J., Gershon S., Kleinberg D. Metoclopramide: antipsychotic efficacy of a drug lacking potency in receptor models // *Psychopharmacology*. 1980. Vol. 71. P. 219–225.
  66. Steward D.J. Cancer therapy, vomiting and antiemetics // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1990. Vol. 68. P. 304–313.
  67. Strange P.G. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side-effects // *Pharmacol. Reviews*. 2001. Vol. 53. P. 119–133.
  68. Thakore J.H. Metabolic syndrome and schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 186. P. 455–456.
  69. Theodorou A.E., Hall M.D., Jenner P., Marsden C.D. Cation regulation differentiates specific binding of [<sup>3</sup>H]sulpiride and [<sup>3</sup>H]spiperone to rat striatal preparations // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1980. Vol. 32, N 6. P. 441–444.
  70. Vaccheri A., Dall'Olio R., Caggi R., Gandolfi O., Montanaro N. Antidepressant versus neuroleptic activities of sulpiride isomers on four animal models of depression // *Psychopharmacology*. 1984. Vol. 83. P. 28–33.

71. van Wieringen J.-P., Booij J., Shalgunov V., Elsinga Ph., Michel M.C. Agonist high- and low-affinity states of dopamine D2 receptors: methods of detection and clinical implications // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2013. Vol. 386, N 2. P. 135–154.
72. Wagstaff A., Fitton A., Benfield P. Sulpiride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in schizophrenia // *CNS Drugs*. 1994. Vol. 2, N 4. P. 313–333.
73. Wiesel F.A., Alfredsson G., Ehrnebo M. The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1980. Vol. 17. P. 385–391.
74. Yamada I., Mizuta H., Ogawa K., Tetsuya T. Comparative pharmacokinetics of sulpiride and N-[(1-Butyl-2-pyrrolidiny) methyl]-2-methyl-5-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamide Hydrochloride, a new lipophilic substituted benzamide in rats // *Chem. Pharm. Bull.* 1990. Vol. 38, N 9. P. 2552–2555.

## АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАМИДОВ: ТИАПРИД, СУЛЬПИРИД И АМИСУЛЬПРИД. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.В. Ястребов

В обзорной статье детально рассмотрены фармакологические эффекты, фармакодинамические и фармакокинетические особенности и определяемое ими терапевтическое применение антипсихотических препаратов группы замещенных бензамидов: тиаприда, сульпирида и амисульприда. Проведено сравнение этих лекарственных средств с

классическими нейролептиками и с другими атипичными антипсихотическими препаратами в отношении терапевтического действия и вопросов безопасного использования.

**Ключевые слова:** атипичные антипсихотики, фармакодинамика и фармакокинетика, тиаприд, сульпирид, амисульприд.

## ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS OF THE SUBSTITUTED BENZAMIDES GROUP: TIAPRIDE, SULPIRIDE AND AMISULPRIDE. PHARMACOLOGICAL ACTION AND CLINICAL USE

D.V. Yastrebov

This review article offers detailed information on pharmacological effects, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and therapeutic use of antipsychotics of the substituted benzamides group: tiapride, sulpiride and amisulpride. The author compares these medications

with classical neuroleptics and other atypical antipsychotics in terms of therapeutic effect and safety.

**Key words:** atypical antipsychotics, pharmacodynamics and pharmacokinetics, tiapride, sulpiride, amisulpride.

---

Ястребов Денис Васильевич – ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, отдел терапии психических и поведенческих расстройств