



Обзор

УДК 612.821

© CC BY 4.0

Нейролептики как основа лечения психических расстройств (к 75-летию открытия хлорпромазина)

Петр Дмитриевич Шабанов, Андрей Иванович Морозов

Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12,
Российская Федерация

Для цитирования: Шабанов П.Д., Морозов А.И. Нейролептики как основа лечения психических расстройств (к 75-летию открытия хлорпромазина). *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):59–75.

Поступила: 26.12.2025

Одобрена: 10.02.2026

Принята к печати: 28.03.2026

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Нейролептики, или антипсихотические средства, с момента их открытия (1952) и до настоящего времени рассматривают как основу лечения психических больных. **Целью** работы был обзор публикаций по эволюции разработки и изучения нейролептиков (антипсихотиков) с 1952 г. **Методы.** Проанализирована литература с использованием международных баз данных Scopus, Web of Science, PubMed. **Результаты.** Описаны основные исторические события, приведшие к открытию хлорпромазина, атипичных нейролептиков, антипсихотиков недофаминергического действия; дофаминовая концепция шизофрении А. Карлссона (1983) и создание антидофаминовых нейролептиков. Рассмотрены классификация, основные группы и фармакологические свойства антипсихотических средств. Большое внимание уделено разработке пролонгированных форм нейролептиков, а также новым лекарственным формам (назальный спрей, ингаляции, подкожные инъекции). **Заключение.** За сравнительно небольшой исторический период времени была изучена фармакология нейролептиков, их механизмы действия, границы и показания для применения, а также побочные эффекты такой терапии. Однако с открытием новых антипсихотиков с отличающимся механизмом действия возникла потребность в некотором пересмотре и переосмыслении их создания и применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотические средства, хлорпромазин, клозапин, атипичные нейролептики, механизм действия

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 на 2025–2027 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Автор для корреспонденции: Петр Дмитриевич Шабанов. E-mail: pdshabanov@mail.ru

© Шабанов П.Д., Морозов А.И., 2026



Review

Antipsychotics as the mainstay of treatment for psychiatric disorders (on the 75th anniversary of the discovery of chlorpromazine)

Petr D. Shabanov, Andrey I. Morozov

Institute of Experimental Medicine, 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Shabanov P.D., Morozov A.I. Antipsychotics as the Mainstay of Treatment for Psychiatric Disorders (on the 75th Anniversary of the Discovery of Chlorpromazine). *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):59–75. (In Russ.).

Received: 26.12.2025

Revised: 10.02.2026

Accepted: 28.03.2026

ABSTRACT. Background. Antipsychotics, or neuroleptics, have been considered the mainstay of treatment for mental illnesses since their discovery in 1952. The **aim** of this study was to review publications on the evolution of the development and study of antipsychotics since 1952. **Methods.** Literature review using the international databases Scopus, Web of Science, and PubMed. **Results.** The article describes the key historical events leading to the discovery of chlorpromazine, atypical antipsychotics, and nondopaminergic antipsychotics. This article analyzes A. Carlsson's (1983) dopamine concept of schizophrenia and the development of antidopamine neuroleptics. The classification, main groups, and pharmacological properties of antipsychotic drugs are considered. Particular attention is given to the development of extended-release forms of neuroleptics, as well as new dosage forms (nasal spray, inhalation, subcutaneous injection). **Conclusion.** Over a relatively short historical period, the pharmacology of neuroleptics, their mechanisms of action, the limits and indications for use, and the side effects of such therapy have been studied. However, with the discovery of new antipsychotics with different mechanisms of action, a need has arisen for some revision and rethinking of their development and use.

KEYWORDS: antipsychotics, chlorpromazine, clozapine, atypical neuroleptics, mechanism of action

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation FGWG-2025-0020 for 2025–2027. “Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

Corresponding author: Petr D. Shabanov. E-mail: pdshabanov@mail.ru

© Shabanov P.D., Morozov A.I., 2026



ПРЕДПОСЫЛКИ ПОЯВЛЕНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Нейролептики, или антипсихотические средства, с момента их открытия и до настоящего времени рассматривают как основу лечения психиатрических пациентов [1, 2]. До 1950 г. фармакологические методы лечения психических больных были достаточно грубыми, неспецифичными и, главное, малоэффективными [3, 4]. Открытие хлорпромазина в 1952 г. принципиально изменило и сам процесс лечения, и методологию терапии психических больных. Основное, что наметилось с открытием хлорпромазина, это перспектива лечения таких в то время малокурабельных пациентов, особенно с шизофренией. Возможности фармакотерапии пациентов с депрессией существенно расширились с открытием антидепрессантов (1956). Однако, несмотря на первые успехи в фармакотерапии психиатрических больных, ожидания прогресса в этой области не совсем оправдались: создание новых антипсихотиков, в частности атипичных (клозапин), и большого спектра антидепрессантов в целом не решило задачу высокоэффективного лечения пациентов психиатрического профиля. Тем не менее успехи в этой области несомненны: открыты механизмы действия большинства психотропных веществ, что позволило сформулировать концепции патогенеза таких психических заболеваний, как шизофрения, депрессивные расстройства, маниакально-депрессивный психоз (бициклическое расстройство), разнообразных фобий, навязчивостей, страхов и тревог [5, 6].

Безусловно, появлению и широкому распространению психотропных средств предшествовало и способствовало введение новых нозологических представлений в области психиатрии. Прежде всего надо указать на прогрессивные для своего времени взгляды немецкой школы психиатров и выделение *dementia praecox* Эмилем Крепелином (1893) и «шизофрении» Эйгеном Блейлером (1908) как отдельной нозологии вместо «расщепления сознания», пришедшего как наследие из глубины веков, с античных времен [7]. Эти трансформации во взглядах на болезнь способствовали внедрению и новых методов лечения, таких как инсулиновые гипогликемические комы, предложенные в 1920-х гг. австралийским психиатром Манфредом Сакелем [8], судорожная терапия кардиазолом (в СССР коразол), активно применявшаяся с 1930-х гг. благодаря исследованиям венгерского психиатра Ладисласа Медуны,

и позже электросудорожная терапия (ЭСТ), введенная в те же годы итальянскими психиатрами Уго Черлетти и Лючио Бини [9, 10]. Развивалась и психирургия. В 1935 г. португальский невролог Антониу Эгаш Мониш (1874–1955) применил нейрохирургический прием разрушения (пересечения) нервных связей лобной коры с другими структурами мозга при ажитированном состоянии, что вошло в арсенал лечебных приемов как лейкотомия (лоботомия). Лоботомия как лечебный прием распространилась весьма широко, несмотря на катастрофические последствия процедуры в виде формирования тяжелого апатического или апатоабулического синдрома. Более того, несмотря на малофизиологичность такой процедуры, А. Мониш за свое открытие был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1949 г. [11].

ОТКРЫТИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Перечисленные процедуры разрабатывались и внедрялись в психиатрию как передовые, но они не решали основной задачи — устранения болезненных симптомов при сохранении структуры личности больного. И такая попытка была сделана во Франции в начале 1950-х гг. Французский военно-морской хирург Анри Лобари, служивший в Северной Африке, в своей деятельности начал использовать прометазин (promethazine), м-холинолитик и антигистаминное средство, фармацевтический продукт известного французского концерна «Рон-Пуленк», с целью оказания антигистаминного действия [12]. Как человек творческий, он не остановился на достигнутом и стал применять «литический коктейль» на основе прометазина для профилактики и лечения шока, предупреждения стресса и снятия тревоги во время и после хирургических манипуляций. Открытию и внедрению прометазина в клиническую практику предшествовали довольно длительные мероприятия. Прототипом соединения стали продукты, выделенные из коры хинного дерева, которые традиционно использовали для лечения малярии. Основной алкалоид коры хинного дерева хинин широко применяли и применяют до сих пор в качестве антималярийного средства. Известно, что лечебное действие хинина проявляется в узком диапазоне доз и сам хинин характеризуется выраженными нежелательными эффектами, в больших дозах представляющими угрозу жизни. В поисках синтетических аналогов хинина, более активных и лучше переносимых, штатный химик концерна



«Рон-Пуленк» Поль Шарпантье синтезировал ряд производных фенотиазина, которые, как оказалось, обладали антипротозойными свойствами, а некоторые из них и антигистаминной активностью [13]. Одним из них был прометазин, использованный А. Лабори. Сотрудничая с «Рон-Пуленк», А. Лабори исследовал и соединение 4560-RP (впоследствии названное хлорпромазином) из группы производных промазина, добавив его в свой «литический коктейль» [14, 15]. Неожиданно он нашел, что данное соединение вызывает релаксацию и подавление эмоций без изменения сознания. Это стало достоянием научной общественности Франции, и вскоре, заинтересовавшись, два психиатра — Жан Делей и Пьер Деникер из госпиталя Святой Анны в Париже решили применить хлорпромазин у психически больных [16]. Первым пациентом стал 57-летний рабочий с маниакальным возбуждением, лечение которого хлорпромазином в течение 3 недель полностью купировало симптомы психического возбуждения [17]. Этим психиатрам (Ж. Делею и П. Деникеру) и принадлежит термин «нейролептики» (поддерживающие нервную систему), по сути открывший эру психотропных средств и психофармакологии.

Нужно отметить, что и до появления хлорпромазина (в СССР воспроизведен в 1960 г. и выпускается под названием «аминазин») в психиатрии использовали некоторые средства, обладающие психотропной активностью. В частности, речь идет о продуктах из *Rauwolfia serpentina* (раувольфии змеиной), травы из индийской аюрведической практики, которую используют в медицине благодаря ее транквилизирующим свойствам. Из раувольфии в начале 1950-х гг. был выделен активный алкалоид резерпин (1952), который несколько лет спустя стал активно применяться в психиатрии как антипсихотическое средство [18].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения антипсихотические средства или нейролептики рассматривают как лекарственные препараты, устраняющие болезненные расстройства восприятия (галлюцинации, иллюзии), мышления (бред), волевой и эмоциональной сферы (страх, возбуждение, агрессивность). Они являются основой психофармакологического лечения большинства психических больных. Нейролептики классифицируют по химическому строению и по клини-

ческому использованию [19]. Рабочие классификации антипсихотических препаратов, принятые в РФ [20], представлены в табл. 1.

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Нейролептики оказывают несколько видов характерной фармакологической активности [6].

1. Нейролептический эффект — проявляется вялостью, апатией, психической заторможенностью, сонливостью, ослаблением побуждений, инициативы, потерей интереса к окружающему, резкой двигательной заторможенностью, устранением психомоторного возбуждения.

2. Антипсихотический эффект — проявляется устранением стойких изменений личности и асоциальности черт поведения, галлюцинаций, бреда, усилением (растормаживанием) побуждений и инициативы, интереса к окружающему, экстрапирамидными двигательными расстройствами по типу паркинсонизма, нарастающими по ходу терапии. Долгое время считалось, что экстрапирамидные нарушения — атрибутивный (обязательный) признак действия нейролептиков, но с появлением атипичных нейролептиков (клозапин и др.) стало ясно, что этот симптомокомплекс относится к побочным эффектам этой группы соединений.

3. Вегетотропный эффект — проявляется угнетением разнообразных вегетативных реакций, включая противорвотное и противоикотное действие, гипотермию, снижение артериального давления вплоть до коллапса, устранение пилороспазма. Этот эффект крайне востребован в ургентной терапии, например, для купирования гипертонического криза, когда добавление 0,25–0,3 мл хлорпромазина (аминазина), нейролептика с выраженными α -адренолитическими свойствами, в литическую антигипертензивную смесь приводит к мягкому снижению повышенного давления.

4. Миорелаксирующий эффект — проявляется снижением мышечного тонуса и моторной активности. Эффект востребован в хирургической практике.

5. Потенцирующий эффект, то есть способность потенцировать (усиливать) действие средств для наркоза, анальгетиков, снотворных, что используют для премедикации и проведения оперативных вмешательств. Эта способность нейролептиков описана А. Лобари в 1952 г. на основании применения им «литических



Таблица 1

Классификация нейролептиков (антипсихотических средств) [20]

Table 1

Classification of neuroleptics (antipsychotic drugs) [20]

Фармакологическая группа Pharmacological group	Подгруппа лекарственных препаратов Subgroup of medicinal products	Основные представители Main representatives
По химической структуре By chemical structure		
Производные фенотиазина Phenothiazine derivatives	С алифатическим радикалом With an aliphatic radical	Хлорпромазин (Аминазин). Левомепромазин (Тизерцин). Алимемазин (Тералиджен). Промазин (Пропазин) Chlorpromazine (Aminazine). Levomepromazine (Tizercin). Alimemazine (Teralidzhen). Promazine (Propazine)
	С пиперазиновым радикалом With a piperazine radical	Перфеназин (Этаперазин). Трифлуоперазин (Трифтазин). Тиопроперазин (Мажептил). Флуфеназин (Модитен депо) Perphenazine (Etaperazine). Trifluoperazine (Triftazin). Thiopropazine (Mazheptyl). Fluphenazine (Moditen Depot)
	С пиперидиновым радикалом With a piperidine radical	Перициазин (Неулептил). Тиоридазин (Тиорил, Сонапакс). Пипотиазин (Пипортил) Periciazine (Neuleptil). Thioridazine (Thioril, Sonapax). Pipothiazine (Piportil)
Производные бутирофенона Butyrophenone derivatives		Галоперидол (Сенорм). Дроперидол Haloperidol (Senorm). Droperidol
Производные дифенилбутилпиперидина Diphenylbutylpiperidine derivatives		Пимозид (Орап). Флуспирилен (Имап). Пенфлуридол (Семап) Pimozide (Orap). Fluspirilene (Imap). Penfluridol (Semap)
Производные тиоксанта Thioxanthene derivatives		Зуклопентиксол (Клопиксол). Флупентиксол (Флюанксол). Хлорпрохлорксен (Трускал) Zuclopenthixol (Clopixol). Flupenthixol (Fluanxol). Chlorprothixene (Truskal)
Производные индола Indole derivatives		Зипрасидон (Зелдокс). Луразидон (Латуда). Сертиндол (Сердолект) Ziprasidone (Zeldox). Lurasidone (Latuda). Sertindole (Serdolect)
Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines		Кветиапин (Сервитель). Клозапин (Азалептин). Оланзапин (Зипрекса) Quetiapine (Servitel). Clozapine (Azaleptine). Olanzapine (Zyprexa)



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Фармакологическая группа Pharmacological group	Подгруппа лекарственных препаратов Subgroup of medicinal products	Основные представители Main representatives
Производные бензамида Benzamide derivatives		Сульпирид (Эглонил). Тиаприд (Тиапридал). Амисульприд (Солиан) Sulpiride (Eglonil). Tiapride (Tiapridal). Amisulpride (Solian)
Другие Other		Рisperидон (Рисполепт). Арипипразол (Арипризол). Карипразин (Реагила). Палиперидон (Тревикта) Risperidone (Rispolept). Aripiprazole (Aripriazole). Cariprazine (Reagila). Paliperidone (Trevikta)
Клиническая классификация Clinical classification		
Седативные нейролептики Sedative neuroleptics		Дроперидол. Хлорпромазин (Аминазин). Левомепромазин (Тизерцин). Клозапин (Азалептин). Хлорпрохисен (Трускал). Перициазин (Неулептин). Алимемазин (Тералиджен) Droperidol. Chlorpromazine (Aminazine). Levomepromazine (Tizercin). Clozapine (Azaleptine). Chlorprothixene (Truskal). Periciazine (Neuleptil). Alimemazine (Teraligen)
Антипсихотические нейролептики Antipsychotic neuroleptics		Тиопроперазин (Мажептил). Пипотиазин (Пипортит). Трифлуперидол (Триседил). Галоперидол. Флуфеназин (Модитен депо). Трифтазин (Трифлуперазин). Перфеназин (Этаперазин) Thiopropazine (Mazheptyl). Pipothiazine (Piportil). Trifluoperidol (Trisedyl). Haloperidol. Fluphenazine (Moditen Depot). Triftazin (Trifluoperazine). Perphenazine (Etaparazine)

Примечание. Препараты расположены по мере убывания выраженности их основного эффекта.

Note. The drugs are arranged in descending order of severity of their main effect.

коктейлей», в состав которых входили прометазин и хлорпромазин.

Любопытно отметить, что четыре (1, 3, 4, 5-е) из пяти свойств нейролептиков проявляются сразу после введения, а антипсихотический эффект возникает, как правило, отсроченно, иногда через дни, недели и даже месяцы от начала лечения.

В целом в основе нейролептического действия нейролептиков лежат блокада α -адренорецепторов, М-холинорецепторов и рецепторов гистамина. Антипсихотический эффект обусловлен блокадой рецепторов дофамина и серотонина. Вегетотропное действие препаратов связано с обоими видами воздействия нейролептиков



на вышеуказанные типы рецепторов: если это снижение артериального давления, речь идет об α -адреноблокирующем действии, если противорвотное — о дофаминолитическом действии, если о снятии пилороспазма — о М-холинолитической активности [21]. Кроме того, в основе клинического деления нейролептиков на седативные и антипсихотические лежит выраженность седативного либо антипсихотического эффекта [6, 22]. Такое деление весьма важно для нужд практического здравоохранения, поскольку психотические расстройства могут протекать как в форме психомоторного возбуждения, так и в форме подавленности. В первом случае психоз, сопровождающийся общим возбуждением, беспокойством, агрессивностью (например, при шизофрении, маниакальном возбуждении, острых алкогольных психозах), требует назначения нейролептиков из группы седативных. Если же у пациента отмечаются галлюцинации, бред, социальные нарушения поведения, целесообразно назначение антипсихотических нейролептиков. К этой группе можно отнести и атипичные нейролептики (клозапин, сульпирид, пимозид, тиоридазин), у которых сохраняется высокая антипсихотическая активность при умеренном депрессантном влиянии на функции центральной нервной системы. После их приема у больных снижается выраженность симптомов тревоги, страха, улучшается настроение, контакт с другими людьми. Используют нейролептики с растормаживающим, стимулирующим действием у пациентов с вялотекущей шизофренией, при апато-абулическом синдроме, кататонических состояниях [23]. В фармакогенетических исследованиях показано [24], что многие антипсихотические эффекты связаны с генами семейства *DRD*, относящимися к дофаминергической системе мозга.

ДОФАМИНОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

В конце 1950-х гг. шведский фармаколог Арвид Карлссон нашел, что резерпин может вызывать застывание (*stiffness*) и замедление в движениях в качестве побочных эффектов, которые устранялись L-ДОФА (диоксифенилаланином), предшественником синтеза дофамина. Это указывало на участие дофамина как медиатора в эффектах резерпина и подтолкнуло к активным исследованиям данного амина как нейротрансммиттера. К середине 1970-х гг. было четко установлено, что в механизме действия нейролеп-

тиков как антипсихотических средств при шизофрении участвует дофамин, точнее блокада его рецепторов второго типа — D_2 -рецепторов. Первоначально это было сделано в опытах *in vitro* [25, 26], затем *in vivo* [27]. В последнем случае было доказано, что терапевтическое окно в действии нейролептиков достигается в пределах блокады D_2 -рецепторов дофамина на 60–80%, в противном случае их действие неэффективно (меньшие дозы) или же развиваются выраженные нежелательные эффекты — экстрапирамидные расстройства в виде лекарственного паркинсонизма и гиперпролактинемии (большие дозы). В процессе накопления экспериментальных и клинических данных с использованием нейролептиков стало очевидно, что в основе их антипсихотического действия при шизофрении лежит не только блокада D_2 -рецепторов, но, по-видимому, значимая дегенерация в системе дофамина, то есть соотношение пре- и постсинаптических механизмов. С использованием позитронной эмиссионной томографии было доказано, что значимым механизмом действия нейролептиков является также их влияние на синтез дофамина и его высвобождение в ряде структур головного мозга (нигростриатная система), что в целом коррелировало с антигаллюцинаторным эффектом нейролептиков. Более того, у нелеченых больных шизофренией уровень пресинаптического дофамина был выше, чем у пациентов, получавших нейролептики, при этом после их назначения снижалась чувствительность постсинаптических рецепторов дофамина [28]. К концу XX столетия сформировались устойчивые представления, что положительные симптомы при шизофрении (главным образом психопродукция в виде галлюцинаций и бреда) обусловлены гиперфункционированием дофаминергической системы преимущественно в стриатуме, а действие нейролептиков связано с подавлением этой гиперфункции за счет блокады D_2 -рецепторов дофамина [22, 29].

В настоящее время основными объектами воздействия психотропных средств депримирующей направленности являются лимбическая система мозга, гиппокамп, гипоталамус, ретикулярная формация ствола. Нейрохимически у нейролептиков можно выделить несколько направлений активности [6, 23]:

- 1) блокада постсинаптических рецепторов дофамина, α -адренорецепторов, М-холинорецепторов, H_1 -рецепторов гистамина в головном мозге и на периферии;



- 2) торможение высвобождения медиаторов в синаптическую щель и активного захвата их пресинаптическим окончанием, активация ферментов катаболизма нейротрансмиттеров (моноаминоксидаза, катехол-О-метилтрансфераза, ацетилхолинэстераза);
- 3) активация обмена медиаторов за счет усиления ключевых ферментов их синтеза (тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, холинацетилазы) при блокированных постсинаптических рецепторах;
- 4) повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к действию медиатора (дофамин и др.) за счет длительной блокады его рецепторов.

АЛЬТЕРНАТИВЫ КЛАССИЧЕСКИМ НЕЙРОЛЕПТИКАМ

Изучение антигистаминных соединений в начале 1950-х гг. позволило открыть еще один антипсихотический препарат — имипрамин, который проявлял преимущественно антидепрессантные свойства. Используя сходство с молекулой имипрамина, в швейцарской фирме Wander AG в 1958 г. был синтезирован клозапин, первый атипичный нейролептик [30]. В отличие от классических нейролептиков, клозапин (в РФ выпускается под названием «Азалептин») лишь в небольшой части случаев (3–4%) вызывал характерные для классических нейролептиков экстрапирамидные расстройства [31]. Это способствовало успешному его клиническому продвижению вплоть до 1975 г., когда у клозапина был выявлен серьезный нежелательный эффект в виде агранулоцитоза [32]. В дальнейшем в специальных исследованиях было показано [33, 34], что клозапин не может заменить хлорпромазин как основной антипсихотический препарат, особенно при резистентных формах шизофрении.

При изучении механизма действия клозапина обнаружено, что в отличие от хлорпромазина и других классических нейролептиков клозапин имеет низкое сродство к D_2 -рецепторам дофамина [35]. В то же время клозапин характеризовался широким профилем взаимодействия с другими рецепторными системами: он проявлял высокое сродство к серотониновым (5-HT_{2A} подтип) рецепторам, блокировал все подтипы (M_1 – M_5) мускариновых холинорецепторов и H_1 -рецепторов гистамина, а также α_1 - и α_2 -адренорецепторов. Его активный метаболит дезметилклозапин проявлял свойства полного агониста M_1 -рецепторов

ацетилхолина, что дало новое направление в создании антипсихотиков [36, 37].

Экспериментальные и клинические исследования клозапина, его механизмов действия и особенностей применения позволили в 1990-х гг. распространиться мнению, что клозапин и его аналоги по фармакологической активности (рисперидон, оланзапин, кветиапин) относятся ко второму поколению антипсихотических средств — атипичных нейролептиков [33]. И хотя клиническая эффективность клозапина и аналогов при резистентных формах шизофрении не всегда высока, отсутствие нежелательных явлений в виде экстрапирамидных расстройств делают атипичные нейролептики высоко востребованными в психиатрии, особенно в амбулаторной практике, поскольку эти препараты не вызывают экстрапирамидных осложнений и лекарственный паркинсонизм [38]. При этом данные препараты не могут в полной мере заменить классические нейролептики, которые традиционно продолжают назначать, особенно в госпитальном звене [39]. Более того, недопустимо противопоставление двух этих групп препаратов (поколений), ни с точки зрения клинической, ни с точки зрения коммерческой [40, 41].

С наступлением XXI в. в отношении антипсихотических средств все больше стали выделять аспекты влияния на качество жизни пациента. Это касается, во-первых, таких побочных эффектов, как экстрапирамидные нарушения (ранняя дискинезия, неусидчивость, лекарственный паркинсонизм, поздняя дискинезия) и метаболические расстройства (увеличение веса, гиперпролактинемия и др.). Во-вторых, больше стали обращать внимание не только на динамику позитивных симптомов (психопродукция), но и на негативные симптомы шизофрении (мотивационный дефицит, эмоциональная тупость, асоциальное поведение). Это сместило акцент с изучения дофаминергических механизмов нигростриатной системы мозга на исследование механизмов префронтальной коры. Согласно дофаминовой концепции шизофрении А. Карлссона (1983), специфичность действия нейролептиков определяется блокадой рецепторов дофамина в областях, богатых его содержанием (например, в стриатуме), что приложимо к лечению таких психозов, как шизофрения; при этом одновременно растормаживаются рецепторы дофамина в гиподофаминергических структурах мозга (префронтальная кора), что приводит к уменьшению выраженности негативных клинических проявлений шизофрении [19]. Изменение во взглядах



на механизмы и применение классических и атипичных нейролептиков привело к созданию арипипразола (Otsuka Pharmaceutical, Япония), нового парциального агониста D_2/D_3 -рецепторов, одобренного к применению FDA (Food and Drug Administration, США) в 2002 г., что стало маркером появления третьего поколения антипсихотиков [42]. В клиническом отношении арипипразол уменьшал выраженность позитивных симптомов шизофрении с минимальными нежелательными эффектами в виде экстрапирамидных и метаболических расстройств в сравнении с классическими нейролептиками [43]. И как дальнейшее развитие этого направления — был внедрен в практику карипразин (cariprazine), показавший эффективность и в отношении негативных симптомов шизофрении [44].

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется более 25 оригинальных антипсихотических средств [45]. Механизм действия большинства из них включает дофаминергический

компонент, объясняющий как основные фармакотерапевтические эффекты, так и нежелательные явления. В целом это устраивает представителей клинической психиатрии в плане деления на классические и атипичные нейролептики, хотя неоднократно предпринимались попытки классификации препаратов исходя из нейрохимических особенностей их действия [46]. Так, Роберт Мак-Качеон из Оксфордского университета (Великобритания) выполнил специальное исследование, направленное на анализ взаимодействия нейролептиков с рецепторами на основании изучения и сравнения их связывания с различными рецепторными образованиями, прежде всего системой дофамина, серотонина, М-холинорецепторов и адренорецепторов, включающее данные более 3000 исследований [47]. По итогам работы было выделено пять подгрупп, которые автор назвал аббревиатурой MADS (Muscarinic antagonism, Adrenergic antagonism/dopamine partial agonism, Dopaminergic antagonism,

Таблица 2

История открытия нейролептиков с выделением поколений их использования [48]

Table 2

History of the discovery of neuroleptics with the generations of their use identified [48]

Год Year	Лекарственные препараты Medications
Первое поколение нейролептиков First-generation antipsychotics	
1950–1959	Хлорпромазин (М), резерпин (С), перфеназин (С), флуфеназин (С) Chlorpromazine (M), reserpine (S), perphenazine (S), fluphenazine (S)
1960–1969	Тиоризадин (М), галоперидол (С), сульпирид (Д) Thiorizadine (M), haloperidol (S), sulpiride (D)
1970–1979	Клозапин (М), молиндон (Д), локсапин (М), пимозид (Д) Clozapine (M), molindone (D), loxapine (M), pimozide (D)
1980–1989	Амисульприд (Д) Amisulpride (D)
Второе поколение нейролептиков Second generation of antipsychotics	
1990–1999	Рisperидон (С), оланзапин (М), кветиапин (М) Risperidone (I), olanzapine (I), quetiapine (M)
2000–2009	Запразидон (А), арипипразол (А), палипиридон (С), илоперидон (С), асенапин (А) Zaprasidone (A), aripiprazole (A), palipyrudone (S), iloperidone (S), asenapine (A)
2010–2019	Лурасидон (А), брекспипразол (А), карипразол (А) Lurasidone (A), brexpiprazole (A), cariprazole (A)
2020–2025	Ксаномелин-троспиум (АМ) Xanomeline-trospium (AM)

Примечание. Буквами в скобках обозначен основной механизм действия: М — антагонизм к мускарину; А — адренергический антагонизм или парциальный агонизм к дофамину; Д — дофаминергический антагонизм; С — серотонинергический и дофаминергический антагонизм; АМ — альтернативный механизм. Включены препараты, разрешенные FDA (США).

Note. The letters in parentheses indicate the main mechanism of action: M — muscarine antagonism; A — adrenergic antagonism or partial agonism to dopamine; D — dopaminergic antagonism; S — serotonergic and dopaminergic antagonism; AM — alternative mechanism. Drugs approved by the FDA (USA) are included.



Serotonergic/dopaminergic antagonism — мускариновый антагонизм, адренергический антагонизм/парциальный агонизм к дофамину, дофаминергический антагонизм, серотонинергический/дофаминергический антагонизм). И хотя традиционной мишенью действия нейролептиков считают рецепторы дофамина, к первой подгруппе автор отнес антагонисты M_1 – M_5 -подтипов мускариновых холинорецепторов, обладающих характерным механизмом действия, что касалось таких атипичных нейролептиков, как клозапин и оланзапин. Было отмечено, что эти препараты проявляют высокую клиническую эффективность, коррелирующую с метаболическими побочными свойствами. Подгруппа адренергического антагонизма и парциального дофаминергического агонизма (арипипразол) характеризовалась умеренными клиническими эффектами и сниженным побочным действием лекарств. Подгруппа дофаминергического антагонизма (амисульприд) отличалась высокой клинической эффективностью при повышенных рисках экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии. Для подгруппы серотонинергического и дофаминергического антагонизма (рисперидон) был характерен средний уровень эффективности и побочных эффектов, в основном метаболических.

Если представить историю появления и изучения нейролептиков по десятилетиям, начиная с 1950 г. до настоящего времени, то распределение по описанным группам будет выглядеть приблизительно следующим образом (табл. 2) [48].

НОВЫЕ АНТИПСИХОТИКИ – НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

С 1990 г. стали активно развиваться представления о значимости системы ацетилхолина для лечения нейродегенеративных заболеваний типа болезни Альцгеймера, паркинсонизма, хорей Геттингтона и т.д. Это вновь привлекло исследователей к созданию и изучению холинергических препаратов, которые потенциально могут быть использованы и для лечения психиатрических пациентов. Так, еще в середине 1990-х гг. был синтезирован агонист M_1 - и M_4 -холинорецепторов ксаномелин (xanomeline), у которого была выявлена способность когнитивного энхансера, при этом он уменьшал психопродукцию (галлюцинации и иллюзии) у психически больных [49]. Из нежелательных эффектов у ксаномелина регистрировали диспепсический синдром. Это подвигло исследователей предложить комбини-

рованную форму препарата с периферическим холинолитиком тропсия хлоридом, который ожидается предупредит диспепсические явления, характерные для ксаномелина, при сохранении антипсихотической активности, поскольку не проникал через гематоэнцефалический барьер [50]. При этом ксаномелин не влиял на рецепторы дофамина. Плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность ксаномелина при позитивных симптомах шизофрении, умеренную активность в отношении негативных симптомов и повышение мыслительных способностей у пациентов [51], а также хорошую переносимость и отсутствие развития толерантности к препарату [52]. Поиск связи между M -холинорецепторами и рецепторами дофамина привел к специальному исследованию с предположением, что агонизм в отношении M_4 -холинорецепторов уменьшает гипердофаминергизм в стриатуме и это указывает на возможную связь между мускариновыми рецепторами и системой дофамина. Однако опыты с M_4 -агонистом эмраклидином подтвердили, что антипсихотический эффект ксаномелина связан с активацией преимущественно M_1 -мускариновых рецепторов [53, 54].

Исследователи не оставляют попыток найти эффективные антипсихотики среди соединений, влияющих на глутамат и ГАМК-эргическую передачу (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) [55]. Так, клинические испытания иклетпертина (iclepertine), ингибитора глицинового транспортера 1, коагониста NMDA-рецепторов (NMDA — N-метил-D-аспартат) глутамата, повышающего уровень медиатора глицина в синаптической щели и облегчающего синаптическую передачу глутамата, во II фазе клинических испытаний продемонстрировали улучшение когнитивных функций у пациентов с психическими расстройствами, хотя это не подтвердилось в III фазе клинических испытаний, как было в предшествующих исследованиях с аналогом иклетпертина битопертином [55]. Вместе с тем эвенамид, ингибитор вольт-зависимых натриевых каналов, облегчающий глутаматергическую передачу в головном мозге, был эффективен в отношении некоторых симптомов при шизофрении [56].

Интересно отметить, что анти-NMDA-антитела могут спровоцировать психотическое состояние. Иммуноterapia у таких больных способствовала разрешению болезни [57]. Продолжаются исследования с каннабидиолом, ненаркотическим компонентом марихуаны (каннабиса), ока-



зывающим анальгетическое, анксиолитическое и противовоспалительное действие, который, по данным [58], может обладать и антипсихотическим потенциалом. В доклинических исследованиях с улоторонтом (ulotoront), агонистом TAAR1-рецепторов (рецепторы к следовым аминам), выявлена его способность нормализовать пресинаптическую гипердофаминергию [59, 60], но клинические испытания с улоторонтом не подтвердили его эффективность [61]. Востребованным остается поиск антипсихотиков и среди пептидных соединений [62], а также азотсодержащих циклических структур типа 1,2-диазациклопропана [21].

Все перечисленное указывает на то, что предпринимаются разнообразные попытки изыскания новых антипсихотических средств с новым механизмом действия, отличным от дофаминергического. Не всегда эти попытки увенчиваются успехом. В то же время традиционный подход по-прежнему актуален. Так, на основании изучения активного метаболита амисульприда N-метиламисульприда, мощного агониста D₂/D₃-рецепторов дофамина, показан его высокий клинический потенциал как антипсихотического препарата в клинических исследованиях II и III фаз [63].

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Разработка депонированных, или пролонгированных, форм антипсихотических средств составляет важную задачу современной психофармакологии. Для целей психиатрического использования такие формы незаменимы, поскольку меньше травмируют пациента, повышают приверженность лечению и улучшают качество жизни ненапоминанием очередного приема лекарственного препарата [65]. Внедрение первых депо-форм флуфеназина в виде энантатов и деканоатов в лекарственной форме масляного раствора для внутримышечного введения относится к 1960-м гг. [65]. Этой традиции фармацевтические компании следовали на протяжении 40 лет, практически не меняя технологию высвобождения лекарства. В 2003 г. появилась новая лекарственная форма рисперидона в виде биodeградируемых микросфер, обеспечивающая постепенное высвобождение действующего начала в течение 2 нед после внутримышечного введения. Данное открытие послужило толчком для разработки новых систем доставки и высвобождения лекарственных веществ в виде водной кристаллической

суспензии с использованием разных полимеров и эстерифицируемых пролекарств, обеспечивающих стабильное высвобождение препарата. К настоящему времени созданы лекарственные формы замедленного высвобождения, например, внутримышечно и подкожно (новый путь) вводимый палиперидон с 6-месячным высвобождением, 2-месячный арипипразол и др. Использование таких лекарственных средств существенно снизило риски обострения болезни и повысило приверженность пациентов лечению. Более того, созданы ингаляционные пролонгированные формы нейролептиков, например локсапин, а также депо-препараты для приема внутрь — пенфлюридол с недельным действием [66]. С целью уменьшения побочных эффектов апробирована интраназальная форма клозапина [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие хлорпромазина в 1950 г. создало предпосылки для принципиально нового метода лечения психиатрических пациентов — фармакологического, с использованием психотропных средств. За сравнительно небольшой период были изучены фармакология нейролептиков, их механизмы действия, границы и показания для применения, а также побочные эффекты такой терапии. Длительное время представления о нейролептиках менялись мало, а неизменным оставался постулат о блокаде D₂-рецепторов дофамина как основном механизме их действия. Однако открытие новых антипсихотиков с отличающимся механизмом действия потребовало некоторого переосмысления их создания и применения. Примером такого использования служит появление на рынке нейролептиков ксаномелина-троспиума, относящегося к группе агонистов мускариновых рецепторов (с периферическим M-холинолитиком), что привело к пересмотру (по крайней мере частичному) дофаминовой теории шизофрении А. Карлссона (1983) в сторону важности холинергической системы мозга как основы многих симптомов при психических болезнях [60].

При этом, к сожалению, успехи в фармакотерапии психических болезней, каковы бы они ни были, сегодня следует оценить как весьма скромные, поскольку в большинстве случаев не достигается основная патогенетическая цель излечения больных, а, как правило, лечение сводится к купированию обострения или профилактике его возникновения [36]. Кроме того, лечение сопровождают достаточно серьезные нежелательные эффекты нейролептиков, включая их влияние на



социальную жизнь и когнитивную сферу. Это предполагает дальнейший поиск новых эффективных антипсихотических средств, изучение их механизма действия как отражения представлений о формировании болезни, упрощение применения лекарств в виде депо-препаратов и, наконец, дальнейшее исследование базисных механизмов, лежащих в основе деятельности высших функций мозга. Примечательно в этой истории как случайное открытие первого нейролептика хлорпромазина 75 лет назад, так и случайные находки нейролептиков с принципиально иным действием, каким является ксаномелин. В свою очередь, современная психофармакология и психиатрия ждут будущих открытий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.Д. Шабанов — разработка общей концепции; П.Д. Шабанов, А.И. Морозов — анализ данных, написание статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. P.D. Shabanov — the development of a general concept; P.D. Shabanov, A.I. Morozov — data analysis, writing an article.

All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

- Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>.
- Spark D.L., Fornito A., Langmead C.J., Stewart G.D. Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for pre-clinical development of schizophrenia therapeutics. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):147. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01904-2>.
- Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738>.
- Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):ldaf016. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
- Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб; 2008. 416 с.
- Шабанов П.Д. Наркология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 560 с.
- Adityanjee N., Aderibigbe Y.A., Theodoridis D. et al. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>.
- Sakel M. A new treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1937;93:829–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.93.4.829>.
- Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1034–1041. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>.
- Shorter E., Healy D. Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness. New Brunswick, New Jersey, United States: Rutgers University Press; 2007.
- Lapidus K.A., Kopell B.H., Ben-Haim S. et al. History of psychosurgery: A psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1–16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.053>.
- Laborit H. Étude expérimentale du syndrome d'irritation et application clinique à la maladie post-traumatique. *Therapie*. 1949;4:39. (In French).
- Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90082-2).
- Boyd-Kimball D., Gonczy K., Lewis B. et al. Classics in chemical neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;10(1):79–88. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00258>.
- Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. A new vegetative stabilizer; 4560 RP. *Presse Medical*. 1952;60:206–208.
- Delay J. Traitement des états d'excitation et agitation par Une methode medicamenteuse derive de l'hibernotherapie. *Annals of Medical Psychology (Paris)*. 1952;110:267–273. (In French).
- Hamon J. Remarques Sur l'action du 4560 RP Sur l'agitation maniaque. *Annals of Medical Psychology*. 1952;110:331–335.
- López-Muñoz F., Bhatara V.S., Alamo C., Cuenca E. Historical approach to reserpine discovery and its introduction



- in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32(6):387–395. (In Spanish).
19. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань; 1998. 352 с.
20. Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. 21-е изд., перераб. и доп. М.: Фармединфо; 2020. 640 с.
21. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-диазациклопропана. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2017;16(2):5–14.
22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань; 2002. 208 с.
23. Шабанов П.Д. Психонейроэндокринология-2024: новые тенденции развития. СПб.: Арт-экспресс; 2025. 544 с.
24. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2015. 272 с.
25. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science.* 1976;192 (4238):481–483. <https://doi.org/10.1126/science.3854>.
26. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature.* 1976;261:717–719. <https://doi.org/10.1038/261717a0>.
27. Uchida H., Takeuchi H., Graff-Guerrero A. et al. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):497–502. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182214aad>.
28. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015;29(2):97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>.
29. Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Лебедев А.А. и др. Регистрация высвобождения внеклеточного дофамина при самостимуляции методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2025;23(1):79–89. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
30. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist Psychiatry.* 2007;18(1):39–60. <https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>.
31. Siskind D., Northwood K., McCutcheon R.A. Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: Efficacy versus effectiveness. *Lancet Psychiatry.* 2025;12(4):240–241. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00032-X).
32. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E. et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand.* 1977;56(4):241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>.
33. Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб.: Лань; 2002. 560 с.
34. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
35. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics.
36. Лебедев А.А., Любимов А.В., Шабанов П.Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011;9(4):3–16. <https://doi.org/10.17816/RCF2011943-16>.
37. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2015. 272 с.
38. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med.* 2005;353(12):1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
39. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(10):1079–1087. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>.
40. McCutcheon R.A., Cannon A., Parmer S. et al. How to classify antipsychotics: Time to ditch dichotomies? *Br J Psychiatry.* 2024;224(1):20–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.131>.
41. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry.* 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
42. Pharmaceutical O. Sumitomo Pharma and Otsuka Announce Topline Results from Phase 3 DIAMOND 1 and DIAMOND 2 Clinical Studies Evaluating Ulotaront in Schizophrenia, 2023. URL: <https://otsuka-us.com/news/sumitomo-pharma-and-otsuka-announce-topline-results-phase-3-diamond-1-and-diamond-2-clinical> (дата обращения: 20.02.2026).
43. Osugo M., Whitehurst T., Shatalina E. et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavior Review.* 2022;135(15):104568. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104568>.
44. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia:



- A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103–1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
45. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 46. Zohar J., Stahl S., Moller H.J. et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the neuroscience-based nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(12):2318–2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.
 47. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 48. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 49. Shannon H.E., Bymaster F.P., Calligaro D.O. et al. Xanomeline: A novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy. Antipsychotics*. 1994;269:271–281. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)38667-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)38667-2).
 50. Kavoussi R., Miller A., Brannan S.K. et al. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Tolerability Study of KarXT, a Novel Combination Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors Using Xanomeline with Tropicium Chloride to Mitigate Cholinergic Side Effects. Miami Beach, FL: Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting. 2017.
 51. Kaul I., Sawchak S., Claxton A. et al. Efficacy of xanomeline and tropicium chloride in schizophrenia: Pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2024;10(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00525-6>.
 52. McCutcheon R.A., Weber L.A., Nour M.M. et al. Psychosis as a disorder of muscarinic signalling: Psychopathology and pharmacology. *Lancet Psychiatry*. 2024;11(7):554–565. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00100-7).
 53. AbbVie. AbbVie provides update on phase 2 results for Emraclidine in schizophrenia. *AbbVie*. 2024. Nov 11. URL: <https://news.abbvie.com/2024-11-11-AbbVie-Provides-Update-on-Phase-2-Results-for-Emraclidine-in-Schizophrenia> (дата обращения: 20.02.2026).
 54. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>.
 55. Boehringer Ingelheim Boehringer provides update on icleptin phase III program in schizophrenia. *Boehringer Ingelheim*. 2025. URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/mental-health/schizophrenia/update-phase-iii-connex-clinical-program-schizophrenia> (дата обращения: 20.02.2026).
 56. Anand R., Turolla A., Chinellato G. et al. Efficacy and safety of evenamide, a glutamate modulator, added to a second-generation antipsychotic in inadequately/poorly responding patients with chronic schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, international clinical trial. *Neuropharmacology*. 2025;266:110275. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110275>.
 57. Lennox B., Yeeles K., Jones P.B., Zandi M., Joyce E. et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: Study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials*. 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3336-1>.
 58. McGuire P., Robson P., Cubala W.J. et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
 59. Koblan K.S., Kent J., Hopkins S.C. et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>.
 60. McCutcheon R., Beck K., Jauhar S. et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophrenia Bull*. 2018;44(6):1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>.
 61. Sifakis S., Chiocchia V., Macleod M.R. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: A living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*. 2024;9:182. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.21302.1>.
 62. Гузевых Л.С., Островская Р.У., Гудашева Т.А. и др. Нейролептикоподобная активность трипептоидного аналога нейротензина ГЗР-123. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-1-3-6>.
 63. LB Pharmaceuticals. Corporate Presentation and Phase 2 NOVA1 Trial Results, 2025, New York, NY: LB Pharmaceuticals Inc. URL: https://lbpharma.us/wpcontent/uploads/2025/02/LB_Pharma_Corp_Overview-Deck-0205.pdf (доступ по ссылке: 20.02.2026).
 64. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>.
 65. Crocq M.A. A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia. *Encéphale*. 2015;41(1):84–92. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.12.002>.
 66. Soares B.G., de Lima M.S. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002923.pub2>.



67. Patel H.P., Desai P.H., Patel R.V., Lodha S.N., Gore A.H. et al. Clozapine-laden carbon dots delivered to the brain via an intranasal pathway: Synthesis, characterization, ex vivo, and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;237:113862. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113862>.

REFERENCES

1. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>.
2. Spark D.L., Fornito A., Langmead C.J., Stewart G.D. Beyond antipsychotics: a twenty-first century update for pre-clinical development of schizophrenia therapeutics. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):147. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01904-2>.
3. Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738>.
4. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):ldaf016. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
5. Shabanov P.D. Psychopharmacology. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 416 p. (In Russ.).
6. Shabanov P.D. Addiction Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 560 p. (In Russ.).
7. Adityanjee N., Aderibigbe Y.A., Theodoridis D. et al. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>.
8. Sakel M. A new treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1937;93:829–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.93.4.829>.
9. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1034–1041. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>.
10. Shorter E., Healy D. Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness. New Brunswick, New Jersey, United States: Rutgers University Press; 2007.
11. Lapidus K.A., Kopell B.H., Ben-Haim S. et al. History of psychosurgery: A psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1–16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.053>.
12. Laborit H. Étude expérimentale du syndrome d'irritation et application clinique à la maladie post-traumatique. *Therapie*. 1949;4:39. (In French).
13. Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90082-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90082-2).
14. Boyd-Kimball D., Gonczy K., Lewis B. et al. Classics in chemical neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;10(1):79–88. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00258>.
15. Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. A new vegetative stabilizer; 4560 RP. *Presse Medical*. 1952;60:206–208.
16. Delay J. Traitement des états d'excitation et agitation par Une methode medicamenteuse derive de l'hibernotherapie. *Annals of Medical Psychology (Paris)*. 1952;110:267–273. (In French).
17. Hamon J. Remarques Sur l'action du 4560 RP Sur l'agitation maniaque. *Annals of Medical Psychology*. 1952;110:331–335.
18. López-Muñoz F., Bhatara V.S., Alamo C., Cuenca E. Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(6):387–395. (In Spanish).
19. Shabanov P.D. Handbook of Addiction Medicine. Saint Petersburg: Lan; 1998. 352 p. (In Russ.).
20. Shashkova G.V., Lepakhin V.K., Beshkueva E.D. Handbook of drug synonyms. 21st edition, revised and enlarged. Moscow: RC PharMedInfo; 2020. 640 p. (In Russ.).
21. Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. Pharmacological Profile of the New Atypical Antipsychotic Diazaleptin, a 1,2-Diazacyclopropane Derivative. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(2):5–14. (In Russ.).
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshchero Sh.K. Dopamine and the Reinforcing Systems of the Brain. Saint Petersburg: Lan; 2002. 208 p. (In Russ.).
23. Shabanov P.D. Psychoneuroendocrinology-2024: New Development Trends. Saint Petersburg: Art-Express; 2025. 544 p. (In Russ.).
24. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Introduction to psychopharmacogenetics. Saint Petersburg: Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2015. 272 p. (In Russ.).
25. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science*. 1976;192 (4238):481–483. <https://doi.org/10.1126/science.3854>.
26. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976;261:717–719. <https://doi.org/10.1038/261717a0>.
27. Uchida H., Takeuchi H., Graff-Guerrero A. et al. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):497–502. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182214aad>.
28. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):97–115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>.
29. Pestereva N.S., Traktirov D.S., Lebedev A.A. et al. Registration of extracellular dopamine release during self-stimulation by fast-scanning cyclic voltammetry. *Reviews of*



- Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(1):79–89. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>. (In Russ.)
30. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007; 18(1):39–60. <https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>.
 31. Siskind D., Northwood K., McCutcheon R.A. Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: Efficacy versus effectiveness. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(4):240–241. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00032-X).
 32. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E. et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(4):241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>.
 33. Shabanov P.D. Fundamentals of Addiction Medicine. Saint Petersburg: Lan; 2002. 560 p. (In Russ.).
 34. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
 35. Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics.
 36. Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Shabanov P.D. Mechanisms of relapse or resumption of psychoactive drug use. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(4):3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF2011943-16>.
 37. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Introduction to psychopharmacogenetics. Saint Petersburg: Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2015. 272 p. (In Russ.).
 38. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med*. 2005;353(12):1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
 39. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Archive of General Psychiatry*. 2006;63(10): 1079–1087. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>.
 40. McCutcheon R.A., Cannon A., Parmer S. et al. How to classify antipsychotics: Time to ditch dichotomies? *Br J Psychiatry*. 2024;224(1):20–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.131>.
 41. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 42. Pharmaceutical O. Sumitomo Pharma and Otsuka Announce Topline Results from Phase 3 DIAMOND 1 and DIAMOND 2 Clinical Studies Evaluating Ulotaront in Schizophrenia, 2023. URL: <https://otsuka-us.com/news/sumitomo-pharma-and-otsuka-announce-topline-results-phase-3-diamond-1-and-diamond-2-clinical> (accessed: 20.02.2026).
 43. Osugo M., Whitehurst T., Shatalina E. et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavior Review*. 2022;135(15):104568. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2022.104568>.
 44. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103–1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
 45. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 46. Zohar J., Stahl S., Moller H.J. et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the neuroscience-based nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(12):2318–2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.
 47. McCutcheon R.A., Harrison P.J., Howes O.D. et al. Data-driven taxonomy for antipsychotic medication: A new classification system. *Biol Psychiatry*. 2023;94(7):561–568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.004>.
 48. Lyman M., McCutcheon R.A. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. *Br Med Bull*. 2025;156(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016>.
 49. Shannon H.E., Bymaster F.P., Calligaro D.O. et al. Xanomeline: A novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 1994;269:271–281. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)38667-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)38667-2).
 50. Kavoussi R., Miller A., Brannan S.K. et al. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Tolerability Study of KarXT, a Novel Combination Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors Using Xanomeline with Tropicium Chloride to Mitigate Cholinergic Side Effects. Miami Beach, FL: Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting. 2017.
 51. Kaul I., Sawchak S., Claxton A. et al. Efficacy of xanomeline and tropicium chloride in schizophrenia: Pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00525-6>.
 52. McCutcheon R.A., Weber L.A., Nour M.M. et al. Psychosis as a disorder of muscarinic signalling: Psychopathology and pharmacology. *Lancet Psychiatry*. 2024;11(7):554–565. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00100-7).



53. AbbVie. AbbVie provides update on phase 2 results for Emraclidine in schizophrenia. *AbbVie*. 2024. Nov 11. URL: <https://news.abbvie.com/2024-11-11-AbbVie-Provides-Update-on-Phase-2-Results-for-Emraclidine-in-Schizophrenia> (accessed: 20.02.2026).
54. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02253-w>.
55. Boehringer Ingelheim Boehringer provides update on iclertin phase III program in schizophrenia. *Boehringer Ingelheim*. 2025. URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/mental-health/schizophrenia/update-phase-iii-connex-clinical-program-schizophrenia> (accessed: 20.02.2026).
56. Anand R., Turolla A., Chinellato G. et al. Efficacy and safety of evenamide, a glutamate modulator, added to a second-generation antipsychotic in inadequately/poorly responding patients with chronic schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, international clinical trial. *Neuropharmacology*. 2025;266:110275. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110275>.
57. Lennox B., Yeeles K., Jones P.B., Zandi M., Joyce E. et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: Study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials*. 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3336-1>.
58. McGuire P., Robson P., Cubala W.J. et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
59. Koblan K.S., Kent J., Hopkins S.C. et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>.
60. McCutcheon R., Beck K., Jauhar S. et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1301–1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>.
61. Sifakis S., Chiochia V., Macleod M.R. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: A living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*. 2024;9:182. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.21302.1>.
62. Guzevatykh L.S., Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A. et al. Neuroleptic-like activity of the tripeptide analogue of neurotensin GZR-123. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(1):3–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-1-3-6>.
63. LB Pharmaceuticals. Corporate Presentation and Phase 2 NOVA1 Trial Results, 2025, New York, NY: LB Pharmaceuticals Inc. URL: https://lbpharma.us/wpcontent/uploads/2025/02/LB_Pharma_Corp_Overview-Deck-0205.pdf (accessed: 20.02.2026).
64. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>.
65. Crocq M.A. A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia. *Encéphale*. 2015;41(1):84–92. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.12.002>.
66. Soares B.G., de Lima M.S. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002923.pub2>.
67. Patel H.P., Desai P.H., Patel R.V., Lodha S.N., Gore A.H. et al. Clozapine-laden carbon dots delivered to the brain via an intranasal pathway: Synthesis, characterization, ex vivo, and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;237:113862. <https://doi.org/10.1016/j.col-surf.2024.113862>.

Об авторах

* **Петр Дмитриевич Шабанов** — д.м.н., профессор, заведующий, отдел нейрофармакологии им. академика С.В. Аничкова. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477

Андрей Иванович Морозов — соискатель, отдел нейрофармакологии им. академика С.В. Аничкова. E-mail: andre.morozov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

* **Petr D. Shabanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477

Andrey I. Morozov — fellow, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. E-mail: andre.morozov@mail.ru