

Atypowe leki neuroleptyczne: czy postęp w leczeniu psychoz schizofrenicznych?

WOJCIECH KOSTOWSKI

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

Autor przedstawił zasadnicze kierunki poszukiwania nowych leków neuroleptycznych, oparte na osiągnięciach farmakologii oraz doświadczeniach klinicznych związanych z tzw. atypowymi neuroleptykami (red.).

Słowa kluczowe: atypowe leki neuroleptyczne - schizofrenia

Pierwsze leki neuroleptyczne (neuroleptyki) wprowadzono do lecznictwa z początkiem lat 50-tych. Stanowiło to zasadniczy przełom w farmakoterapii psychoz schizofrenicznych. "Klasyczne", powszechnie stosowane neuroleptyki należą do pochodnych fenotiazyny (np. chlorpromazyna, promazyna, tiorydazyna), inne - to pochodne butyrofenonu (np. haloperydol, trifluoperydol), tioksantenu (np. chlorprotyksen, flupentylsol) i difenylobutylopiperydy (np. pimozyd, fluspirylen). Zarówno te środki, jak większość innych znanych neuroleptyków są silnymi antagonistami ("blokerami") receptorów dopaminergicznych (DA). Blokują one szczególnie receptory typu D-2, wiele działa również wyraźnie na receptory typu D-1 - np. pochodne tioksantenu (tabl. 1). Inne działania receptorowe neuroleptyków sprowadzają się do blokady receptorów adrenergicznych alfa-1, receptorów M cholinergicznych oraz receptorów dla serotoniny (5-HT) i histaminy (3,5,8,16).

Ostatnio podkreśla się wpływ na receptory dopaminowe typu D-3 oraz receptory opioidowe grupy sigma (patrz dalej). Blokada receptorów dopaminergicznych wydaje się mieć zasadnicze lub bardzo istotne znaczenie dla działania przeciwpsychotycznego. Jest bowiem wiele dowodów wskazujących na zaburzenia funkcji układu dopaminergicznego w schizofrenii. Są, na przykład, informacje wskazujące na zwiększenie liczby postsynaptycznych receptorów

dopaminergicznych D-2 w mózgu osób chorych na schizofrenię, jakkolwiek problem ten nie jest wciąż definitywnie rozstrzygnięty (4). Środki pobudzające przekąźnictwo dopaminergiczne, np. amfetamina, wywołują ponadto ostre zaburzenia psychotyczne (psychozy amfetaminowe).

1. UKŁADY DOPAMINERGICZNE W O.U.N.

Neurony i receptory DA znajdują się w wielu strukturach mózgu, przede wszystkim w prążkowie (układ nigrostriatalny związany z regulacją czynności ruchowych), strukturach układu limbicznego (limbiki) i kory (układy mezolimbiczny i mezokortyczny, związane z regulacją czynności emocjonalnych) i podwzgórzu (układ lejkowo-przysadkowy związany z wydzielaniem niektórych hormonów, szczególnie prolaktyny) (6,16). Powszechnie sądzi się, że działanie neuroleptyczne (przeciwpsychotyczne) zależy od wpływu leków na przekąźnictwo DA w układzie limbicznym. Blokowanie receptorów DA w układzie nigrostriatalnym jest natomiast przyczyną wielu objawów niepożądanych, takich jak parkinsonizm polekowy (a więc zespół hipokinetyczno-hipertoniczny o symptomach podobnych do choroby Parkinsona) i tzw. późne dyskinezy, pojawiające się po dłuższym stosowaniu neuroleptyków, prawdopodobnie wskutek wytworzenia się silnej nadwrażliwości i zwiększenia liczby postsynaptycznych receptorów DA. Receptory postsynaptyczne dopami-

nergiczne należą do typów D-1 i D-2. Pełne behawioralne efekty dopaminy wymagają pobudzenia obu typów receptorów, jakkolwiek agoniści receptora D-2 wywierają znacznie silniej i wyraźniej zaznaczone efekty niż środki o selektywnym wpływie na D-1. Autoreceptory dopaminergiczne należą do grupy D-2 (jest ich prawdopodobnie kilka podtypów) i wpływają hamująco na czynność bioelektryczną neuronów DA, uwalnianie DA z neuronów i syntezę DA. Ostatnio wyodrębniono autoreceptory D-3, które są zlokalizowane głównie w limbicznych układach dopaminergicznych (14).

2. TRUDNOŚCI W TERAPII NEUROLEPTYCZNEJ

Klasyczne leki neuroleptyczne wpływają przede wszystkim na tzw. wytwórcze objawy schizofrenii związane w dość wyraźny sposób z nadczynnością przekąźnictwa DA (np. urojeń i omamy), nie wywierają natomiast istotnego działania na tzw. objawy "negatywne" (upóźnienie myślenia, wypowiedzi, reakcji uczuciowych i motywacji). Wywierają też, obok wielu innych niepożądanych objawów i powikłań, zaburzenia endokrynalne, takie jak: zahamowanie miesiączki, spadek libido i mlekotok - wskutek nadmiernego wydzielania prolaktyny (3,8,16).

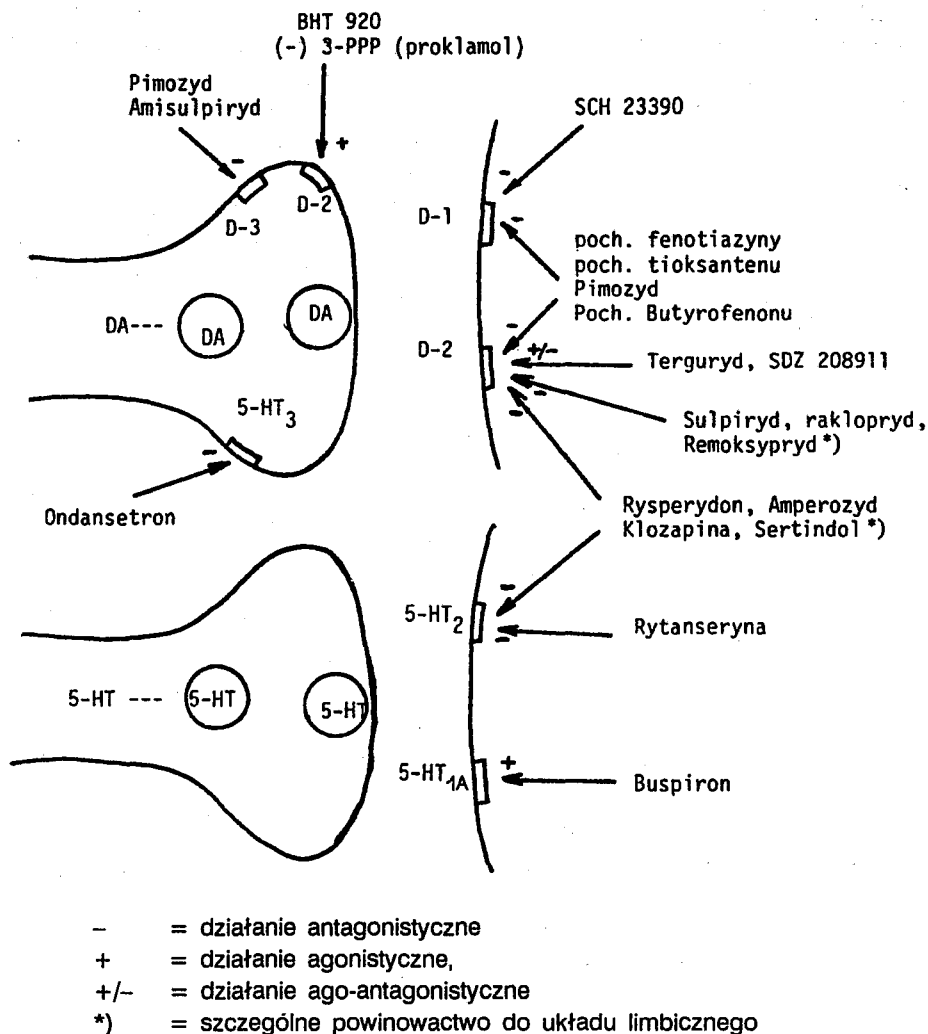
Prowadzone są zatem od wielu lat intensywne poszukiwania i badania farmakologiczne i kliniczne nad nowymi lekami neuroleptycznymi wykazującymi lepszą skuteczność terapeutyczną i mniejsze działania niepożądane. Strategia tych działań jest złożona i obejmuje kilka kierunków. Wszystkie mają na celu zwiększenie selektywnego wpływu leków na struktury limbiczne, eliminowanie nadmiernych działań antagonistycznych, niedopuszczanie do wytwarzania się nadwrażliwości receptorów postsynaptycznych. Poszukiwania nowych neuroleptyków mają też na celu nasilenie skutecznych wpływów na negatywne objawy schizofrenii. Wspomniana strategia farmakologiczna realizuje się w kilku kierunkach, w oparciu o określone zasady. Kierunek pierwszy polega na poszukiwaniu leków działających na odrębny podtyp receptora D-2 wy-

stępujący bardziej w obrębie układu limbicznego niż prążkowiowi. Inne działania związane są z kilkoma możliwościami prowadzącymi do podtrzymywania czynności neuronu i uwalniania DA. Należą do nich np. wpływy ago-antagonistyczne na receptor D-2 a więc właściwość nie dopuszczająca do nadmiernego wpływu blokującego przekąźnictwo DA (takie działanie wywiera np. terguryd) oraz wpływy modulujące przekąźnictwo DA, np. poprzez układ serotoninerгіczny (rys.1). Szczególne znaczenie ma blokada receptora dla serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT) należącego do typu 5-HT₂. Jest to jeden z najbardziej istotnych mechanizmów działania nowych leków neuroleptycznych, łączących (z różnym nasileniem) działanie na receptory DA i receptor 5-HT₂(rys.1). Niektóre mogą działać silniej lub niemal wyłącznie na receptor 5-HT₂, co ogranicza ich wpływ do objawów negatywnych schizofrenii (np. rytanseryna).

3. ATYPOWE NEUROLEPTYKI: PODSTAWOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA

Jak wspomniano, podstawowym mankamentem większości "klasycznych" neuroleptyków jest działanie na przekąźnictwo DA z podobną siłą w prążkowiowi i w układzie limbicznym. Wpływ na receptory DA prążkowiowi jest powodem występowania objawów niepożądanych, działania na układ limbiczny wydają się natomiast być szczególnie związane (choć może nie wyłącznie) z klinicznym efektem antypsychotycznym. Istnieje teoretycznie kilka możliwości zmiany profilu leków w kierunku osłabienia lub nawet wyeliminowania działań na układ pozapiramidowy. Można je określić następująco:

1. zwiększenie powinowactwa leków do receptorów DA w układzie limbicznym,
2. działanie ago-antagonistyczne na receptory D-2,
3. działanie na receptory presynaptyczne D-2 i D-3,
4. działanie blokujące na receptory 5-HT₂,
5. działanie na inne układy receptorowe np. sigma/PCP lub NMDA.



Rycina 1. Działanie wybranych leków neuroleptycznych na receptory DA i 5-HT.

Atypowe neuroleptyki w próbach laboratoryjnych nie powodują katalepsji u zwierząt (lub tylko nieznaczną w bardzo dużych dawkach), nie hamują także stereotypii amfetaminowych. Dowodzi to ich niewielkiego wpływu na przekazywanie DA w prążkowiu. Hamują natomiast nadmierną aktywność motoryczną zwierząt wywołaną amfetaminą lub apomorfina, co może świadczyć o wpływie na dopaminergiczne mechanizmy w układzie limbicznym (3,12,16). Leki blokujące receptory 5-HT₂ hamują lub osłabia-

ją tzw. "zespół serotoninowy" (5-HT-syndrom) u zwierząt, o cechach stereotypii "serotoniner-gicznych" (7,16).

Klinicznie, leki atypowe cechuje tylko nieznaczna właściwość wywoływania objawów pozapiramidowych, łącznie z późnymi dyskinezami (które mogą nawet być tłumione przez te leki, w wypadku podawania z "klasycznymi" neuroleptykami). Nie wywołują także wyraźnego wzrostu stężenia prolaktyny we krwi (tabl. 3).

4. ROLA RECEPTORÓW D-2 I D-1 W DZIAŁANIACH ATYPOWYCH NEUROLEPTYKÓW. SELEKTYWNOŚĆ LIMBICZNA

4.1. Limbiczne receptory D-2

Spośród nowszych neuroleptyków, zaliczanych do atypowych lub drugiej generacji, wymienić należy pochodne benzamidowe i klozapinę, a także kilka innych (o których wspomnę dalej). Wiele spośród neuroleptyków benzamidowych znanych jest od dawna (np. *sulpiryd* oraz słaby, w zasadzie nie mający właściwości neuroleptycznych, metoklopramid). Wprowadzane i badane są jednak w tej grupie nowsze środki takie jak *amisulpiryd*, *tiapryd*, *veralipryd* a szczególnie, *remoksypryd*. Grupa ta działa stosunkowo bardziej selektywnie na receptory D-2 w strukturach limbicznych niż w prążkowiu, wywołując zatem tylko nieznaczne objawy niepożądane wynikające z blokady przekazywania DA w układzie pozapiramidowym. Spośród tych atypowych neuroleptyków szczególnie zainteresowanie budzi ostatnio *remoksypryd* (*remoxipride*, *Roxiam*) mający silniejsze działanie na limbiczne receptory D-2 w porównaniu do *sulpirydu* (13,14,17). Lek ten wywołuje tylko nieznaczny wzrost stężenia prolaktyny we krwi (ze względu na słabsze działanie na podwzgórzowy układ DA) oraz, co wynika z powyższych rozważań, jedynie niewielkie objawy pozapiramidowe (13,16,17). *Remoksypryd* jest przykładem nowego atypowego leku neuroleptycznego o silnym i dość selektywnym działaniu na układ limbiczny (tabl. 2).

4.2. Neuroleptyki a receptory D-1

Interesujący i wciąż niejasny problem stanowi wpływ neuroleptyków na receptor dopaminowy typu D-1. Wiadomo, że wspólnie z receptorem D-2 jest odpowiedzialny za działanie dopaminy i że pomiędzy tymi receptorami istnieje ściśle współdziałanie. Niektórzy badacze sugerują, że zwiększenie wpływu blokującego na receptor D-1 może prowadzić do zmniejszenia działań niepożądanych. Z drugiej jednak strony

znane są leki o selektywnym wpływie na receptor D-2 (raklopryd) o słabych właściwościach wywoływania objawów pozapiramidowych. Bardziej istotna wydaje się być zatem sprawa powinowactwa do określonej struktury mózgu (a więc do podtypu receptora znajdującego się w określonej strukturze). Selektywnym antagonistą receptora D-1 jest, nie stosowany jeszcze w obecnej chwili w klinice, preparat *SCH 23390*.

4.3. Leki o wielokierunkowych działaniach na układ DA i 5-HT: *klozapina* i *sertindol*

Jednym z pierwszych atypowych neuroleptyków wprowadzonych do leczenia jest *klozapina* (*Leponex*, *Klozapol*), trójpierścieniowa pochodna dibenzodiazepiny (1,11,15). Mechanizm jej działania jest bardziej złożony niż grupy benzamidów i pomimo wielu badań, wciąż mało poznany. Lek ten wykazuje dużą selektywność do układu DA w limbice, co może tłumaczyć słabe właściwości wywoływania objawów pozapiramidowych, blokuje ponadto silnie receptory D-1 oraz serotoninowe 5-HT₂ oraz receptory alfa-1, słabo natomiast wpływa na receptory cholinergiczne typu M (muskarynowe). Odmienne od klasycznych neuroleptyków wpływa też na układ GABA-ergiczny, wywołuje mianowicie zwiększenie obrotów GABA w prążkowiu (GABA czyli kwas gamma-aminomasłowy należy do neuroprzekazników o charakterze hamującym). *Klozapina* poza brakiem wpływu niepożądanego na układ pozapiramidowy (może nawet je hamować w różnych sytuacjach), działa korzystnie na negatywne objawy schizofrenii, prawdopodobnie wskutek względnie silnej blokady wspomnianych receptorów 5-HT₂(11,15) i - być może - innych działań, mało jeszcze wyjaśnionych. Nie wpływa na poziom prolaktyny we krwi. W badaniach przedklinicznych nie wywołuje katepsji i nie hamuje stereotypii amfetaminowych (16). *Klozapina* wywołuje jednak pewne, niekiedy niepokojące, objawy niepożądane, jak: ortostatyczny spadek ciśnienia i zaburzenia w układzie leukocytnym (możliwość wystąpienia agranulocytozy).

Zbliżone w działaniu do klozapiny są: *fluperlapina* (jeszcze silniej blokująca receptor 5-HT₂) oraz *sertindol* (o szczególnie silnie zaznaczonym powinowactwie do układu limbicznego) - rys.1.

4.4. Częściowi agoniści (ago-antagoniści) receptorów D-2.

Silne blokowanie receptorów D-2 w strukturach prążkowania jest przyczyną objawów niepożądanych pozapiramidowych i wytwarzania, wskutek złożonych mechanizmów kompensacyjnych, późnych dyskinez uniemożliwiających kontynuowanie terapii. Leki o częściowym "własnym" działaniu agonistycznym nie dopuszczają do powstawania tych objawów niepożądanych, "podtrzymują" bowiem w pewnym stopniu neurotransmisję DA nie dopuszczając do niekorzystnego "przesterowania" procesu. Działanie ago-antagonistyczne wywiera terguryd a także nowsze leki oznaczone symbolami (Sandoz)-*SDZ 208 911* i *SDZ 208-912* (3,16).

Ago-antagonistyczne działanie neuroleptyków jest mechanizmem złożonym szczególnie w aspekcie wpływu na receptory postsynaptyczne i autoreceptory. Działanie na te drugie ma znaczenie w regulacji uwalniania DA i czynności neuronów DA.

4.5. Selektyni antagoniści D-2

Zdaniem niektórych badaczy, selektywne blokowanie receptorów D-2 wywołuje mniej objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego niż mieszana blokada D-1/D-2. Problem ten nie jest jasny, nie wiadomo, do jakiego stopnia chodzi w tym wypadku o wzmożenie "selektywności limbicznej" leków. Pochodne benzamidowe - *sulpiryd*, *amisulpiryd*, oraz *remoksypryd* wykazują stosunkowo większe powinowactwo do receptorów D-2, przy czym ten ostatni, jak uprzednio wspomniano, działa szczególnie w obrębie układu limbicznego. Najbardziej selektywnie na receptor D-2 działa *raklopryd*, aktywny zarówno w prążkowie jak i w układzie limbicznym. Wspomniane

leki w badaniach laboratoryjnych nie wywołują katalepsji i nie tłumią stereotypii amfetaminowych (*sulpiryd* nawet je nasila). *Sulpiryd* nie wywołuje po długim podawaniu wzrostu liczby receptorów D-2, zwiększa natomiast liczbę receptorów D-1 (16).

4.6. Działanie atypowych neuroleptyków na autoreceptory D-2 i D-3

Nowym, mało jeszcze poznanym, mechanizmem działania niektórych neuroleptyków drugiej generacji jest działanie na autoreceptory dopaminergiczne. Presynaptycznie zlokalizowane autoreceptory typu D-2 hamują syntezę oraz uwalnianie DA, prowadzą więc do osłabienia przekąźnictwa i efektu neuroleptycznego, oczywiście zaznaczonego słabiej niż bezpośrednia blokada receptorów postsynaptycznych. Działanie agonistyczne (czyli pobudzające) na receptor presynaptyczny ma np. *BHT-920* znajdujący się w badaniach przedklinicznych i klinicznych (rys.1). Inne środki o działaniu agonistycznym na presynaptyczny receptor D-2 mogą mieć cechy antagonistów w odniesieniu do receptora postsynaptycznego D-2 (są to więc swego rodzaju ago-antagoniści). Najciekawszy z tej grupy środek, to pochodna propylo-piperydiny, (-)-3-PPP, znany też pod nazwą *proklamol*. Nie wywołuje on u zwierząt katalepsji. Wykazano, że może znosić u nich objawy późnych dyskinez. Na presynaptyczny receptor działa również agonistycznie wspomniany terguryd.

Ostatnio podkreśla się istnienie w układzie limbicznym odrębnych autoreceptorów D-3 (14). Mogą one wpływać w decydujący sposób na mechanizmy dopaminergiczne w tym układzie, a więc odgrywać ważną rolę w patomechanizmie psychoz. Badania laboratoryjne wykazały, że większość znanych neuroleptyków znacznie (ponad 5x) silniej blokuje receptory D-2 niż D-3. Nowsze leki, np. *amisulpiryd* a także *pimozyd* tylko nieznacznie silniej wpływają na receptory D-2 niż na D-3. Badania nad rolą receptorów D-3 w działaniu neuroleptyków są obecnie prowadzone w wielu laboratoriach.

5. ATYPOWE NEUROLEPTYKI A RECEPTORY SEROTONINERGICZNE

5.1. Wpływ na receptory 5-HT₂

Wiele klasycznych neuroleptyków wpływa blokująco na receptor 5-HT₂ (tabl. 1), jednak wobec względnie bardzo silnych działań na receptor D-2, efekt ten nie zmienia w decydujący

sposób profilu działania leków. Przesunięcie proporcji blokady D-2/5-HT₂ na korzyść receptora 5-HT₂ w wypadku leków nowej generacji wpłynęło zasadniczo na działanie tej grupy (5,7,16). Wiąże się to z interakcją pomiędzy układami 5-HT₂ i DA. Receptory 5-HT₂, obok innych wpływów, mogą działać hamująco na funkcję układu DA, zablokowanie ich zatem

Tabela 1. Działania receptorowe wybranych leków neuroleptycznych.

GRUPA LEKÓW	RECEPTOR					
	D1	D2	ALFA-1	S-2 (5HT-2)	H1	M (ACh)
POCH. FENOTIAZYNY						
Chlorpromazyna	(+)	++	+++	+	++	++
Lewomepromazyna	+ / 0	++	++	+++	+	+ / 0
Trifluoropromazyna	+	+++	(+)	+	+ / 0	(+)
Flufenazyna	+	+++	+	+	++	+ / 0
Tioridazyna	+	+	+++	++	+	+
Perfenazyna	+ / 0	+++	+	+	+ / 0	+
POCH. TIOXANTENU						
cis-Chlorprotixen	+	++	++	+++	+	+ / 0
cis-Clopentixol	+	+++	++	+	+	+ / 0
cis-Flupentixol	++	+++	+	+	+ / 0	+ / 0
cis-Piflutixol	+++	++	+	++	+ / 0	+ / 0
POCH. BUTYROFENONU						
Haloperidol	+ / 0	++++	+	+	0	0
Spiroperidol	+ / 0	++++	(+)	++	0	0
Droperidol	+ / 0	++++	+	++	0	0
Pipamperon	(+)	+	+	++++	0	0
POCH. DIFENYLOBUTYLOPIPERYDYN						
Pimozyd	(+)	++++	(+)	+	(+)	0
Fluspirylen	(+)	++++	(+)	++	0	0
Penfuridol	(+)	++++	+ / 0	+ / 0	0	0
POCH. BENZAMIDU						
Sulpiryd, Sultopryd	(+)	++++	(+)	+ / 0	0	0
Klebopryd	+ / 0	++++	+ / 0	+	0	0
Remoksypryd	+	+++	+	+	0	0
INNE						
Klozapina	+	+	++	+++	+	(+)
Klotiapina	+	++	++	+++	(+)	(+)
Metiotepina	+	+++	+	+	(+)	(+)
Tefludazina	(+)	++	+	+++	0	0
SCH 23390	++++	0	0	(+)	0	0
Rysperydon	+	+	0	+++	0	0

SKALA ++++ > +++ > ++ > + > (+) > + / 0 > 0

Tabela 2. Mechanizm działania leków neuroleptycznych ze szczególnym uwzględnieniem grupy neuroleptyków atypowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA	LEKI
Blokada receptora D-2 oraz, w mniejszym stopniu D-1 w prążkowie i limbice. Również w pewnym stopniu blokada receptora 5-HT ₂ .	Klasyczne neuroleptyki z grupy poch. fenotiazyny, tiokeantenu, w mniejszym stopniu pozostałych (poch. butyrofenonu, difenylbutylaminy)
Selektywna blokada rec. D-2	Raklopryd
Zwiększone powinowactwo do limbicznych receptorów dopaminergicznych.	Sulpiryd, amisulpiryd, weralipryd, tiapryd, remoksypryd, klozapina, sertindol.
Silne lub selektywne działanie blokujące na rec. D-1	Klozapina, SCH 23390 (jako lek nie stosowany).
Działania ago-antagonistyczne na rec. D-2	Terguryd, SDZ 208911, SDZ 208911
Blokada autoreceptora D-2 (hamowanie uwalniania dopaminy)	BHT 920, (-)3-PPP
Blokada limbicznego autoreceptora D-3	Amisulpiryd, pimozyd
Jednoczesna blokada rec. 5-HT ₂ i D-2	Klozapina
Szczególnie silna blokada rec. 5-HT ₂	Rysperydon, sertinol
Blokada receptora 5-HT ₂ bez wyraźnego wpływu na receptor D-2	Rytanseryna, ketanseryna
Blokada receptora 5-HT ₃	Ondansetron, klozapina
Blokada receptora 5-HT ₄	Klozapina (?)
Blokada receptora sigma	Rikmazol, tiospiron, remoksypryd, riluzol, cinaperon

proceedzi do nasilenia przekąźnictwa DA a więc do pożądanego "podtrzymywania" funkcji neuronu na tle blokady postsynaptycznej wywołwanej przez neuroleptyk. Działanie na receptor 5-HT₂ wywiera klozapina, a także sertindol, rysperydon i amperozyd (rys. 1, tabl. 2).

Rola receptorów 5-HT₂ w patomechanizmie schizofrenii jest ostatnio szczególnie podkreśla-

na i badana. Receptory te, podobnie jak inne, odkryte podtypy receptorów serotoninowych, zwróciły ponownie uwagę badaczy na znaczenie zaburzeń przekąźnictwa 5-HT₂ w patomechanizmie psychoz schizofrenicznych. W schizofrenii, poza wspomnianym już zwiększeniem liczby receptorów D-2 wykryto spadek liczby (gęstości) receptorów 5-HT₂ w mózgu (7,16).

Tablica 3. *Atypowe leki neuroleptyczne: korzystne cechy kliniczne.*

-
1. Niewielkie działania niepożądane na układ pozapiramidowy (parkinsonizm, dyskinezy późne i in.)
 2. Możliwość tłumienia dyskinez późnych wywołanych klasycznymi neuroleptykami
 3. Działanie zarówno na objawy wytwórcze jak i negatywne w schizofrenii
 4. Słaby wpływ (lub brak wpływu) na wydzielanie prolaktyny
 5. Mniejsze nasilenie niektórych obwodowych działań niepożądanych
-

Przykładem leku działającego stosunkowo silniej na receptor 5-HT₂ niż receptor D-2 jest *rysperydon* (Risperidon). Wpływa on skutecznie na negatywne objawy schizofrenii, nie wywołuje zaburzeń czynności układu pozapiramidowego, nie wpływa na poziom prolaktyny we krwi (10). Podobny do rysperydonu mechanizm i charakter działania mają: *sertindol*, *fluperlapina*, (analog klozapiny), *amperozyd* (pochodna piperazyny) i *sawoksapina*, lek o budowie czteropierścieniowej (wykazujący, spośród struktur limbicznych, znaczne powinowactwo do hipokampa) (3,7,16) (tabl. 2). Sertindol jest pod wieloma względami zbliżony właściwościami do klozapiny. Wykazuje silne (w stężeniach nM) działanie na receptory D-2 i 5-HT₂ oraz alfa-1 adrenergiczne. Podobnie jak klozapina, nie powoduje u zwierząt katalepsji. Nie wpływa na receptory muskarynowe (M cholinergiczne). Silniej niż klozapina wpływa na limbiczne receptory D-2 a ponadto nie wywiera, zgodnie z dotychczasowymi wynikami badań, wielu niekorzystnych działań obwodowych. Z tego powodu z lekiem tym niektórzy badacze wiążą nadzieję na postęp w leczeniu psychoz schizofrenicznych.

Znane są leki wpływające niemal selektywnie blokująco na receptory 5-HT₂, np. *rytanseryna* i *ketanseryna*. Ponieważ nie blokują neurotransmisji DA, nie są skuteczne przeciw wytwórczym objawom schizofrenii, donoszono jednak o ich działaniu na objawy negatywne. Rytanseryna wywiera ponadto działanie anksjolityczne i, zdaniem niektórych, w pewnym stopniu - tymoleptyczne.

5.2. Atypowe neuroleptyki a receptory 5-HT₃ i 5-HT₄

Nowe możliwości rozwoju i poszukiwań w grupie neuroleptyków stwarzają badania nad receptorem 5-HT₃ i prawdopodobnie także, 5-HT₄. Receptor 5-HT₃ może znajdować się (presynaptycznie) na neuronach DA w układzie limbicznym i jego pobudzenie prowadzi do zwiększenia uwalniania dopaminy. Zablokowanie receptora 5-HT₃ wiąże się zatem z zahamowaniem uwalniania DA i osłabieniem przekaznictwa DA w układzie limbicznym. Mechanizm ten może, obok innych działań (np. hamowania "wzmacniających" wpływów alkoholu etylowego, opiatów i innych środków uzależniających), mieć istotne znaczenie dla efektu neuroleptycznego. Dotyczy bowiem funkcji układu DA w układzie limbicznym, a więc mechanizmu szczególnie ważnego dla patomechanizmu psychoz (oczywiście nie tylko, dotyczy bowiem także innych zjawisk i procesów). Wśród antagonistów receptorów 5-HT₃ najlepiej poznany jest *ondansetron* (GR 38032F), który jak dotychczas znalazł zastosowanie jedynie jako środek przeciwwymiotny. Inni antagoniści receptora 5-HT₃ - to *tropisteron* (ICS 205-930) i *tropanseryna* (MDL 72222), znajdujące się jeszcze w fazie badań przedklinicznych (2). Warto podkreślić, że wspomniana poprzednio *klozapina* jest również antagonistą receptora 5-HT₃ (tabl. 2).

Wpływ na receptory 5-HT₃, obok działań blokujących na receptory D-2 i D-1, ma więc istotne znaczenie dla działania neuroleptyków (tabl. 2, rys.1). Badania w tym zakresie rokuja,

jak się wydaje, w obecnej chwili najpoważniejszy postęp w grupie neuroleptyków, chociaż analizowane są też inne możliwości, m.in. w zakresie receptorów opiatowych, układu GABA-ergicznego, niektórych nie-opioidowych układów peptydowych, układu aminokwasów aktywnujących oraz tzw. receptorów sigma.

Najważniejsze mechanizmy farmakologiczne atypowych leków neuroleptycznych przedstawiono w tabl. 2.

6. RECEPTORY SIGMA A DZIAŁANIE NEUROLEPTYKÓW

Receptory sigma początkowo zaliczane do grupy receptorów opioidowych, zostały obecnie wyodrębnione w odrębną grupę określaną sigma/PCP, w związku z powinowactwem fencyklidyny (PCP) do tych miejsc wiązania. Receptory sigma są odpowiedzialne za niektóre działania benzomorfanów (cyklazocyna, N-allylnormetazocyna). Pobudzenie tych receptorów wywołuje u zwierząt efekty "neuroleptyczne", łącznie z wystąpieniem katalepsji. Istnieje silne powiązanie funkcjonalne receptorów sigma z układem dopaminergicznym. W powiązaniu tym uczestniczą receptory glutaminowe typu NMDA. Wiadomo, że agoniści receptora sigma/PCP (np. fencyklidyna) wywołują objawy zbliżone pod niektórymi względami do psychoz. Od kilku lat prowadzone są badania nad nowymi neuroleptykami o powinowactwie do receptora sigma - takimi jak *rikmazol*, *tiospiro*n i wcześniej wspomniany *remoksypryd*. Badane są nowe środki takie jak *riluzol* i *cinuperon* (9).

PIŚMIENNICTWO

- Casey D.E. Clozapine: Neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Pharmacology* 1989, suppl.99, S47-S53.
- Costal B., Domeney A.M., Naylor R.J., Tyers B.B: Effects of the 5-HT₂receptor antagonist, GR 38032F on raised dopaminergic activity in the mesolimbic system of the rat and marmoset brain. *Br. J. Pharmacology* 1987, 92, 881-895.
- Creese I.: Classical and atypical antipsychotic drugs: New Insights. *Trends in Neurosciences* 1983, Dec., 479-481.
- Hietala J., Syvalahti E., Vuorio K. i wsp.: Stratial dopamine D-2 receptor density in neuroleptic-naive schizophrenics studies with positron emission tomography. W: G. Racagni i wsp.(red.): *Biological Psychiatry*, Vol. 2.Excerpta Medica Elsevier Science Publ., Amsterdam, London, New York 1991, s. 286-388.
- Hyttel L., Larsen J.J., Christensen A.V., Arnt J.: Receptor binding profiles of neuroleptics. W: *Dyskinesia - Research and Treatment. Psychopharmacology Suppl.2.*, 1985, 9-18.
- Kostowski W.: Rola substancji neuroprzebieżnikowych w mechanizmach działania leków psychotropowych. W: W. Kostowski i S. Pużyński (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. PZWŁ, Warszawa* 1986, s. 111-134.
- Kostowski W.: Rola serotoniny w patomechanizmie psychoz schizofrenicznych i działaniu leków neuroleptycznych. W: *Psychozy schizofreniczne i leki antypsychotyczne. VII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Kraków* 1990, s.51-60.
- Kostowski W.: Mechanizmy działania leków psychotropowych. W: S. Dąbrowski i wsp. (red.): *Psychiatria* (t.3). PZWŁ, Warszawa 1989, 120-153.
- Largent B.L., Wikstrom H., Snowman A.M., Snyder S.H.: Novel antipsychotic drugs share high affinity for sigma receptors. *Eur. J. Pharmacol* 1988, 155, 345-347.
- Leyden J.E., Gommersen W., Evens D. i wsp. : Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*1988, 274, 661-670.
- Meltzer H.Y.: Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989, 99, 18-27.
- Meltzer H.Y., Matsubara S., Lee I-C.: Classification of atypical and typical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin pKi values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989, 251: 238-246.
- Ogren S.O., Hall H., Kohler C. Magnusson O.: Neuropharmacological properties of remoxipride. *Pharmacopsychiatry* 1988, 21, 65-70.
- Schwartz J.C., Sokoloff P., Giros B. i wsp. : The dopamine D-3 receptor: A novel target for neuroleptics. W: G. Racagni i wsp. (red.): *Biological Psychiatry*, Vol. 2.Excerpta Medica Elsevier Science Publ., Amsterdam, London, New York 1991, s. 678-680
- Simpson G.M., Kassel J.B.: Clinical pharmacology of clozapine. W: G. Racagni i wsp. (red.): *Biological Psychiatry*, Vol. 2.Excerpta Medica Elsevier Science Publ., Amsterdam, London, New York 1991, s. 386-388.
- Vetulani J.: Farmakologia neuroleptyków. W: *Psychozy schizofreniczne i leki antypsychotyczne. VII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany, Kraków* 1990, s. 61-120.
- Wadworth A., Heel R.: Remoxipride. *Drugs* 1990, 40, 863-879.