

Rozwój leków przeciwpsychotycznych: atypowe neuroleptyki

Novel antipsychotics: atypical neuroleptics

WOJCIECH KOSTOWSKI

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *Przedstawiono farmakologiczne właściwości i przesłanki zastosowania klinicznego nowych leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych) o tzw. atypowym profilu działania (red.).*

SUMMARY. *Pharmacological properties of novel neuroleptics (antipsychotics) with the so-called atypical spectrum, and premises underlying their clinical application are presented in the paper (ed.).*

Słowa kluczowe: nowe leki przeciwpsychotyczne / nowe neuroleptyki / atypowe neuroleptyki
Key words: novel antipsychotics / novel neuroleptics / atypical neuroleptics

Schizofrenia jako choroba psychiczna opisana została w końcu wieku XIX, jednak pomimo wielu badań jej etiologia i patomechanizm nie zostały dostatecznie poznane. Wykrycie amin biogennych w mózgu w latach pięćdziesiątych XX wieku i wprowadzenie pierwszych neuroleptyków wykrytych przypadkowo dały podstawy dalszych badań, które przyniosły zauważalny, chociaż wciąż zbyt mały postęp na tej drodze.

Obecnie główną rolę w patomechanizmie choroby przypisuje się zaburzeniom funkcji układu dopaminergicznego, chociaż nie można wykluczyć udziału innych układów neuroprzekaznikowych, szczególnie noradrenergicznego i serotonergicznego. Koncepcja „serotoninowa” wynikała głównie z analizy działania halocynogenów, takich jak LSD-25 i pochodne metylotryptaminy, a obecnie jest w pewnym zakresie rozważana w aspekcie działania tzw. atypowych leków neuroleptycznych, działających blokująco na receptor 5HT₂. Ostatnio wykazano zmiany w ilości (gęstości) receptorów serotonergicznym (5HT_{1A} oraz 5HT₂) w korze czołowej chorych na schizofrenię (choć związek tego zjawiska z poprzednim leczeniem

neuroleptycznym nie został jednoznacznie oceniony) [2, 4, 10].

Najpoważniejsze podstawy ma jednak teoria „dopaminergiczna” i opiera się przede wszystkim na dobrze udokumentowanych działaniach neuroleptyków na receptory i neurony dopaminergiczne, na analizie działania środków dopaminomimetycznych, a także na wynikach (w znacznej mierze kontrowersyjnych) badań wskazujących na rolę genetycznie uwarunkowanych zmian w receptorach D₂ i D₄ [1, 15, 22, 23, 24].

Leki neuroleptyczne wprowadzone w początku lat pięćdziesiątych przez psychiatrów francuskich (chloropromazyna) przyniosły przełom w leczeniu schizofrenii. Obecnie w użyciu jest kilka grup tych leków, w tym szereg nowszych, zaliczanych do neuroleptyków tzw. atypowych lub drugiej generacji [16].

PODSTAWOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA NEUROLEPTYKÓW

Podstawowe działanie leków neuroleptycznych, czyli działanie przeciwpsychotyczne, polega na zmniejszaniu lub znoszeniu objawów schizofrenii, głównie takich jak urojenia

o strukturze paranoidalnej i omamy. Badania doświadczalne na zwierzętach oraz badania kliniczne wykazały, że główny mechanizm działania tych leków wynika z wiązania się z receptorami dopaminergicznymi i blokowaniu przekazywania dopaminergicznego. Leki te określić można więc jako antagonistów tych receptorów, przy czym znaczenie szczególne ma antagonizm receptora D2. Receptory te, podobnie jak wiele innych podtypów receptorów dla dopaminy, związane są z głównymi układami dopaminergicznymi mózgu, w tym z układem nigrostriatalnym oraz mezolimbicznym. Blokada pierwszego układu (szczególnie receptorów D2 w prądkowiu) wywołuje zaburzenia ruchowe, przejawiające się u ludzi objawami parkinsonowskimi, a u zwierząt katalepsią, czyli niemożnością inicjowania czynności ruchowych. Z blokowaniem receptorów dopaminergicznymi w strukturach limbicznych wiąże się natomiast zasadnicze działanie neuroleptyków, a więc działanie przeciwpsychotyczne [9, 12, 16, 19, 21].

Neuroleptyki, poza działaniem na receptor D2, wywierają wiele innych działań, w tym także blokowanie innych podtypów receptorów dopaminergicznymi – D1, D3 i D4 oraz blokowanie receptorów M-cholinergicznymi (muskarynowymi), adrenergicznymi $\alpha 1$ i $\alpha 2$, histaminowymi H1 oraz serotonergicznymi z grupy 5HT2. Blokada receptora D1 nie wydaje się odgrywać istotnej roli w działaniu klinicznym, chociaż receptory te odgrywają ważną rolę fizjologiczną, m.in. w mechanizmie tzw. pozytywnego wzmocnienia, w procesach pamięciowych i regulacji funkcji motorycznych współdziałając w wielu przypadkach z receptorami D2. Niewyjaśniona jest także rola receptorów D3 w działaniu tych leków, pewne znaczenie może mieć natomiast blokada receptora D4 [1, 11, 18, 23, 25, 26].

Blokowanie receptorów muskarynowych prowadzi do wielu objawów niepożądanych obwodowych (suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia widzenia, tachykardia) i ośrodkowych (stany majaczeniowe, zaburzenia

pamięci), które niwelują ewentualne korzyści wynikające z tej blokady (osłabienie objawów parkinsonowskich). Nagłe przerwanie podawania neuroleptyku obciążonego działaniem przeciwmuskarynowym może wywołać kompensacyjne objawy hipercholinergiczne.

Blokada receptora adrenergicznego $\alpha 1$ może mieć (poza niepożądanym efektem hipotensyjnym) pewne korzystne wpływy zasadnicze. Leki neuroleptyczne podawane długotrwale wywołują kompensacyjny wzrost liczby tych receptorów. Wielu chorych na schizofrenię, szczególnie paranoidalną, wykazuje poważne zaburzenia w metabolizmie noradrenaliny wskazujące na nadczynność układu noradrenergicznego. Neurony noradrenergiczne miejsca sinawego (*locus coeruleus*) regulują procesy habituacji, nadmierna ich czynność prowadzi do zaburzenia filtracji (selekcji) bodźców, charakterystycznego dla schizofrenii [12].

Należy dodać, że istnieją złożone interakcje pomiędzy neuronami noradrenergicznymi i dopaminergicznymi i blokada tych pierwszych może prowadzić do osłabienia przekazywania dopaminergicznego. Istotną, chociaż mało poznaną rolę w działaniu przynajmniej niektórych neuroleptyków odgrywać mogą receptory sigma (σ), zaliczane uprzednio do grupy receptorów opioidowych, a obecnie, ze względu na silne powinowactwo do nich fencyklidyny (PCP, sernylu), zaliczone do grupy odrębnej, sigma (σ). Pobudzenie tych receptorów wywołuje u zwierząt efekty zbliżone do neuroleptycznych, łącznie z wystąpieniem katalepsji, a agonści receptorów s-PCP wywołują u ludzi objawy zbliżone do psychoz. Istnieje powiązanie tych receptorów z układem dopaminergicznym, w czym uczestniczą receptory glutamatergiczne typu NMDA. Niektóre klasyczne leki neuroleptyczne, szczególnie butyrofenony (haloperidol) oraz nowsze, np. remoksypryd, wykazują do tych receptorów szczególnie silne powinowactwo, inne o dużej selektywności, np. rikmazol, badane są w kierunku działania przeciwpsychotycznego [7].

Rola układu GABA-ergicznego w działaniach neuroleptyków nie jest dostatecznie wyjaśniona. Neuroleptyki hamują uwalnianie GABA w korze przedczołowej, silniejsze działanie w tym kierunku wywołują jednak leki atypowe i nowszej generacji, np. klozapina. Haloperidol nasila uwalnianie GABA w gałce bladej, podczas gdy leki atypowe wywierają silniejsze działanie, poza wspomnianą korą przedczołową, także w strukturach limbicznych (tzw. brzuszego prążkowie, *ventral striatum*).

Blokada receptorów dopaminergicznych a działanie neuroleptyków

Obecnie znanych jest kilka podtypów receptorów dopaminergicznych należących do dwu grup – D1 oraz D2. Grupa D1 związana jest z aktywacją cyklazy adenylowej, grupa D2 – raczej z jej hamowaniem (tabl. 1) [24, 25].

Leki neuroleptyczne są antagonistami receptorów D2 związanych z różnymi neuronami dopaminergicznymi, efekt przeciwpsy-

chotyczny wynika, jak się powszechnie sądzi, głównie z wpływu na układ mezolimbiczny i mezokortyczny, z blokowaniem układu nigrostriatalnego łączy się natomiast powstawanie objawów ubocznych, niepożądanych. Z kolei wpływ na układ podwzgórzowo-przysadkowy prowadzi do zaburzeń hormonalnych, przede wszystkim do hiperprolaktynemii.

Blokada autoreceptorów dopaminergicznych powoduje przejściowe nasilenie czynności neuronów i wzrost uwalniania dopaminy, jest to przejaw reakcji kompensacyjnej. Jednak podczas długotrwałego stosowania neuroleptyków dochodzi do spadku obrotów (*turnover*) dopaminy wskutek osłabienia funkcji neuronów i zmniejszenia uwalniania neuroprzekaźnika. Mechanizm tego zjawiska wiąże się z depolaryzacją neuronów dopaminergicznych, przy czym wykazano, że leki „atypowe” (patrz dalej) działają w tym względzie silniej na neurony brzuszego obszaru nakrywki (*ventral tegmental area, A-10*), a więc na neurony

Tablica 1. Receptory dopaminergiczne [wg 23, 24]

	Grupa D1		Grupa D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Występowanie	NC GP	HT H	NC GP NA	NA	A NA H FC
Autoreceptor	nie	nie	tak	tak	?
Cyklaza adenylowa	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Liczba AA	446	475	414-444	400-446	387-515
Chromozom (nr)	5	4	11	3	11
Antagoniści	SCH 23390	SCH 23390	raklopryd	raklopryd	klozapina
Powinowactwo do dopaminy	mM	mM	mM	nM	<mM
Agoniści	fenoldopam	fenoldopam	bromokryptyna	7-OHDOPAT	?
Wpływ na neurony	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)

AA – aminokwasy
A – jądro migdałowe
FC – kora czołowa
GP – gałka bladej

H – hipokamp
HT – podwzgórze
NA – jądro półleżące przegrody

NC – jądro ogoniaste
(+) – pobudzenie
(-) – hamowanie

układu mezo-kortykalnego i mezo-limbicznego, niż na neurony istoty czarnej (a-9). Depolaryzacja ta jest znoszona przez antagonistów cholecystokininy (np. dewazepid), co sugeruje udział tego peptydu w działaniu neuroleptyków [6, 11].

Leki ago-antagonistyczne i agoniści autoreceptorów

Niektóre nowsze środki badane pod kątem działania neuroleptycznego mają właściwości częściowych agonistów receptorów dopaminergicznych D2, co sprawia, że wywierają ograniczony wpływ depresyjny na przewodnictwo dopaminergiczne i nie powodują silnych objawów pozapiramidowych oraz hormonalnych (np. terguryd, SDZ HDC-912). Podobne właściwości mają środki blokujące autoreceptory dopaminergiczne D2 (np. preklamol, roksindol bądź preparat OPC-4392) [3, 11].

Agoniści autoreceptorów osłabiają, ale nie blokują całkowicie przewodnictwa dopaminergicznego (zmniejszają napięcie układu), wywołują zatem mniej objawów niepożądanych związanych z silną blokadą. Podobnie, częściowi agoniści zachowując pewną siłę pobudzania receptora nie wywołują głębokiej blokady. Ponadto ich siła agonistyczna wzrasta w odniesieniu do receptorów nadwrażliwych, a więc w tych regionach, gdzie występuje największe osłabienie neuroprzewodnictwa. Może to prowadzić do korzystnego wpływu na objawy negatywne, których patomechanizm (w przeciwieństwie do objawów wytwórczych, czyli „pozytywnych”) wydaje się wynikać, przynajmniej w pewnej mierze, z dysfunkcji niektórych grup neuronów dopaminergicznych. Sprawa ta omówiona będzie także w dalszej części artykułu.

Wspomniane środki reprezentują odmienną i wydawało by się paradoksalną strategię terapii, działają bowiem agonistycznie, a nie antagonistycznie na receptory dopaminergiczne. Dotyczy to jednak w dużej mierze autoreceptorów hamujących, których po-

budzenie równoznaczne jest z osłabieniem przewodnictwa. Podtrzymywanie przewodnictwa ma ponadto znaczenie w działaniu na objawy negatywne.

Blokada innych podtypów receptorów dopaminergicznych

Rola blokady receptora D1 pozostaje niejasna. Receptory te współdziałają z receptorami D2 w wielu działaniach dopaminy, ich blokowanie ma więc pewien związek z efektem neuroleptycznym. Nieznane są jednak efektywne leki, które działają wyłącznie na ten receptor, chociaż ich selektywni agoniści (np. preparaty SCH 23390 i NNC 01-0687) wywołują u zwierząt charakterystyczne dla klasycznych neuroleptyków objawy katalepsji, nie obserwowano jednak objawów przypominających dyskinezy późne i dystonie. Uważa się, że leki działające na receptor D1 (np. klozapina) wywołują mniej dystonii i dyskinez późnych właśnie wskutek powinowactwa do tych receptorów [1, 8]. Próby kliniczne z selektywnymi antagonistami D1 nie przyniosły jednak na ogół wyników zachęcających, chociaż donoszono o pewnym łagodzeniu objawów negatywnych [1].

Odrębny problem stanowi blokada receptorów D3 (należących obok D2 i D4 do grupy receptorów D2). Receptory te mogą mieć charakter autoreceptorów hamujących uwalnianie dopaminy (podobnie jak receptory D2), ich blokada przeciwdziała więc powstawaniu zaburzeń pozapiramidowych i osłabia natężenie objawów negatywnych choroby [9, 24, 25].

ATYPOWE LEKI NEUROLEPTYCZNE

Poważnym problemem terapeutycznym jest mała skuteczność wielu leków i oporność na leki pewnej części chorych. Leki nie działają ponadto w stopniu równie skutecznym na poszczególne symptomy psychozy. Generalnie, leki klasyczne, tradycyjne, takie jak pochodne fenotiazyny czy butyrofenonu, działają silniej na objawy wytwórcze (pozytywne) niż na objawy tzw. negatywne

choroby. Pomijając zasadność dokonywania takiego rozdziału objawów, wspomniane obserwacje skłaniają psychiatrów i farmakologów do poszukiwań leków o większej skuteczności [2, 4, 9].

Poważnym problemem farmakoterapii schizofrenii są liczne działania niepożądane neuroleptyków (wymienione szczegółowo poprzednio), a szczególnie objawy pozapiramidowe, zwłaszcza dyskinezy późne. Niebezpiecznym powikłaniem jest ostry zespół neuroleptyczny przebiegający ze znaczną sztywnością mięśni, dyzartrią, przymgleniem świadomości, wysoką temperaturą.

Efekty pozapiramidowe, takie jak parkinsonizm polekowy, zmniejszane są przez działanie cholinolityczne, jednak działanie to jest niekorzystne z punktu widzenia skuteczności przeciwpsychotycznej.

Wspomniane już poprzednio działania cholinolityczne większości leków neuroleptycznych stanowią poważny problem terapeutyczny. Efekty takie wywołują także niektóre leki zaliczane do atypowych, jak kłozapina i olanzapina; pozbawionych jest ich kilka innych – np. risperidon, ziprasidon, sertindol.

Ogólna charakterystyka i kryteria leków atypowych

Liczne trudności związane z farmakoterapią psychoz schizofrenicznych skłaniają, jak wspomniano, do badań nad lekami nowej generacji mogącymi powodować mniejsze natężenie objawów niepożądanych i mającymi w pewnych sytuacjach większą skuteczność. W związku z pewną odmiennością działania klinicznego i mechanizmów farmakologicznych określane są one nazwą atypowych leków przeciwpsychotycznych (atypowych neuroleptyków). Kilka z nich jest obecnie stosowanych, inne znajdują się w różnych fazach badań klinicznych. Do najlepiej poznanych należą – poza kłozapiną, którą uważa się za prototyp leków atypowych – olanzapina, risperidon, ziprasidon, raklopryd, remoksypryd, sertindol, zotepina, kwetiapina (serokwel) i inne [9].

Trzeba podkreślić, że granice między lekami pierwszej generacji a nowszymi, czyli atypowymi, są płynne i trudne do ustalenia, np. kłozapina jest znana od 30 lat, a cechy atypowości dokładniej ustalone zostały stosunkowo niedawno. Atypowość w sensie małego wpływu na układ pozapiramidowy wykazują także inne, dawno poznane i stosowane leki, takie jak tioridazyna i pochodna benzamidowa, sulpiryd.

Kryteria leków atypowych

Podstawowe kryteria, oparte głównie na przesłankach klinicznych, dla leków atypowych są następujące:

-
- Nieznaczące objawy niepożądane (lub ich brak) ze strony układu pozapiramidowego (parkinsonizm polekowy, dystonie, dyskinezy późne, akatyzia).
 - Zwiększona efektywność terapeutyczna w stosunku do objawów negatywnych, pozytywnych i zaburzeń poznawczych.
 - Zmniejszona (lub brak) hiperprolaktynemia w stosunku do leków tradycyjnych
-

Bardziej szczegółowe kryteria dotyczą trzech grup zagadnień. Pierwsza dotyczy możliwości oddzielenia efektów „pozapiramidowych” (np. katalepsja u zwierząt, ostre objawy pozapiramidowe u ludzi) od działania na układ limbiczny i terapeutycznego działania przeciwpsychotycznego. Leki atypowe w dawkach wpływających na symptomy psychozy wywołują tylko słabe (jeśli w ogóle) objawy pozapiramidowe. W modelach zwierzęcych hamują efekty agonistów dopaminergicznych związane z działaniem „przeciwpsychotycznym” (np. pobudzenie lokomotoryczne) oraz osłabiają warunkowy odruch unikania (CAR – *conditioned avoidance response*), odzwierciedlający wpływ na układ limbiczny. Efekty te wywołują leki atypowe w dawkach mniejszych niż w dawkach działających na układ pozapiramidowy (np. wywołujących efekt kataleptogeny). Takie

oddzielenie efektów jest niemal niemożliwe w przypadku leków klasycznych, tradycyjnych, jak np. haloperidol. Można je obserwować natomiast w przypadku klozapiny, remoksyprydu, risperidonu i innych leków atypowych [9, 16].

Leki atypowe podane w doświadczeniach na zwierzętach bezpośrednio do prądkowia nie hamują lub wywołują tylko słaby wpływ na stereotypie wywołane apomorfiną (objaw pobudzenia przewodnictwa dopaminergicznego w prądkowiu), co dowodzi słabego wpływu na tę strukturę [9]. Ciekawe, że leki atypowe nie antagonizują bodźca różnicującego amfetaminy.

Następne kryterium różnicujące dotyczy specyficzności neuroanatomicznej. Leki atypowe działają względnie silniej na parametry behawioralne, biochemiczne i bioelektryczne związane ze strukturami limbicznymi i korowymi (np. wpływ na uwalnianie i obrót dopaminy w układzie mezokortykałnym, wpływ na aktywność bioelektryczną neuronów w obszarze A-10 nakrywki brzusznej śródmózgowia oraz w jądrach migdałowatych, wpływ na ekspresję genów tzw. wczesnej reakcji, np. genu *c-fos* mRNA, wskaźnika aktywacji komórkowej w tym obszarze itd.). Fakty te potwierdzają znaczenie dopaminergicznych neuronów mezolimbicznych i mezo-kortykałnych w działaniu przeciwpsychotycznych leków [26, 27].

Trzecia grupa kryteriów i efektów określających typowość neuroleptyków wiąże się z działaniami receptorowymi i interakcjami neuroprzekąźnikowymi. Będzie to omówione dalej, w ujęciu skrótowym można te efekty określić w kategoriach selektywności w stosunku do podtypów receptorów dopaminergicznych (D1, D2, D4), działania na receptory 5HT₂ szczególnie w stosunku do blokady receptora D2, siły efektu cholinolitycznego oraz interakcji z innymi neuronami i receptorami, np. glutamatergicznymi.

Leki atypowe a receptory dopaminergiczne

Rozwój nowych leków wiąże się w znacznym stopniu z pogłębieniem wiedzy o re-

ceptorach dopaminergicznych oraz interakcji dopaminy z innymi neuroprzekąźnikami, szczególnie z serotoniną (5HT). Leki klasyczne działają, jak wiadomo, głównie na receptory D2 wiążąc się z bardzo dużą liczbą (70–80%) tych receptorów w mózgu. Ich efekt terapeutyczny jest skorelowany z powinowactwem do receptora D2 [19, 21]. Zajęcie więcej niż 80% tych receptorów prowadzi jednak nieuchronnie do zaburzeń funkcji układu pozapiramidowego i często obserwowanych objawów niepożądanych. Leki nowsze wykazują działanie na różne podtypy receptora dopaminergicznego, w tym na D3 i D4, i wydają się działać bardziej selektywnie na receptory dopaminergiczne w układzie limbicznym niż na receptory w prądkowiu, co skutkuje mniejszymi zaburzeniami pozapiramidowymi. Długotrwałe podawanie leków atypowych, takich jak klozapina, sertindol, olanzapina czy serokwel wywołuje blok depolaryzacyjny neuronów układu mezolimbicznego obszaru A-10, natomiast leki tradycyjne (haloperidol, chlorpromazyna) blokują także neurony układu nigrostriatalnego (obszar A-9) (tablica 2).

Tablica 2. Powinowactwo niektórych leków neuroleptycznych do receptorów dopaminergicznych [wg 15, 21, 23]

Haloperidol	D2 > D3 >> D1
Chlorpromazyna	D3 > D2 > D1
Sulpiryd, amisulpiryd, pimozyd	D2 = D3 >> D4
Raklopryd, emonapryd	D2 = D3 >> D4
Klozapina	D4 > D2 > D3
UH 232, AJ 76	D3 > D2 > D4

Jak wspomniano, leki tradycyjne wiążą się z ponad 80% miejsc receptorowych D2, w mniejszym (0–20%) wiążą się z receptorami D1. Nie wydaje się jednak, aby silne działanie na receptor D2 było jedynym warunkiem efektu przeciwpsychotycznego.

Wiele leków nowej generacji może zajmować tylko około 20–40% liczby receptorów D2, nie ustępując w wielu wypadkach lekom klasycznym pod względem efektywności klinicznej. Leki te, szczególnie kłozapina (co do której zajęcie tak małej puli receptorów D2 nie jest jednak pewne) są często skuteczne w schizofrenii odpornej na klasyczne neuroleptyki blokujące silnie receptor D2 [2, 9, 14, 22].

Nie potwierdzono też poprzednich sugestii, że mechanizm choroby związany jest ze wzrostem liczby receptorów D2 w mózgu. Wszystkie te fakty podważają nienaruszalną pozycję receptorów D2 w patomechanizmie schizofrenii i w działaniu neuroleptyków [2]. Zaczęto poszukiwać powiązań działania nowych leków z innymi receptorami dopaminergicznymi niż D2 – np. z podtypami D3, D4 i D5. Jakkolwiek zagadnienie to nie zostało ostatecznie wyjaśnione, wiadomo obecnie, że niektóre leki atypowe odznaczają się szczególną zdolnością wiązania z tymi receptorami (tablica 2). Kłozapina, w przeciwieństwie do innych leków, wykazuje wyjątkowo duże powinowactwo do receptora D4 (wiąże się z ok. 75% tych receptorów w mózgu) [22]. Badane są związki o selektywnym działaniu na receptor D4, np. preparat U 101–387, a także o działaniu na receptor D3, np. nafadotryd i U 99194A [20].

Należy dodać, że badania osób zmarłych, chorujących na schizofrenię wykazały istotny wzrost gęstości receptorów D4 w mózgu, niezależny od poprzedniego stosowania leków neuroleptycznych. Ciekawe, że receptor D4 okazał się najbardziej niejednorodny w populacji ludzkiej spośród receptorów dopaminergicznych. Wykazano wiele odmiennych sekwencji DNA kodujących ten receptor, co stwarza miliony odmian genetycznych receptora D4. Stwierdzono też, że niektóre mutacje receptora są niewrażliwe na dopaminę i kłozapinę. Taką cechą wykazuje np. około 10% populacji afrykańskiej i karaibskiej [18, 22, 23].

Rola receptorów D3 w działaniu neuroleptyków nie została, jak już wspomniano, osta-

tecznie wyjaśniona. Uważa się, że antagoniści D3 mogą być skuteczni w zwalczaniu objawów negatywnych, biorąc pod uwagę, że jest to autoreceptor hamujący uwalnianie DA w obrębie układu limbicznego [25].

Objawy negatywne mogą być powiązane z zaburzeniami przewodnictwa dopaminergicznego w obrębie kory przedczołowej, wpływ leków na przewodnictwo dopaminergiczne w tej strukturze (występują tam receptory D4) nie został, jak dotąd, dostatecznie poznany.

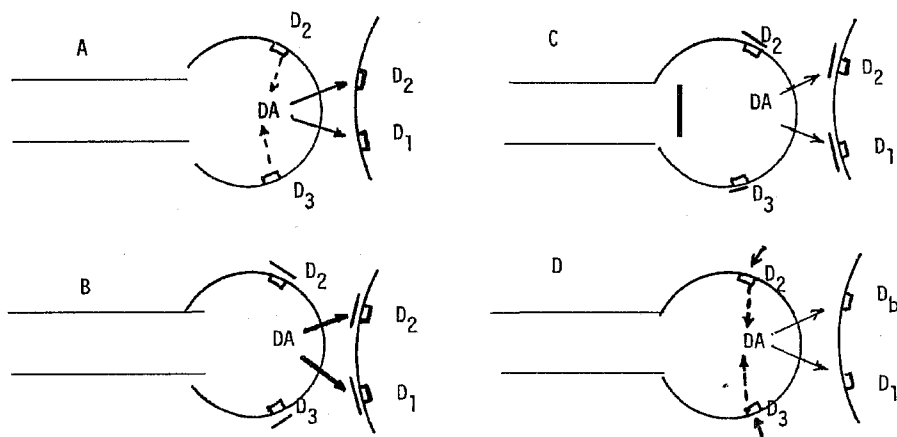
Antagonistami selektywnymi receptora D3, poza wieloma lekami, które takie działanie dodatkowo posiadają, są nefadotryd i preparat U 99194A [20].

Agoniści autoreceptorów i agoniści częściowych receptorów dla dopaminy

Patomechanizm objawów negatywnych schizofrenii wiąże się, jak wspomniano, raczej z dysfunkcją niż nadmierną czynnością przewodnictwa dopaminergicznego. Wiadomo, że związki działające pobudzająco (a więc agonistycznie) na te receptory postsynaptyczne nasilają objawy pozytywne (wytwórcze) choroby. Z kolei można założyć, że pobudzanie autoreceptorów wpływa hamująco na uwalnianie dopaminy i osłabia te objawy choroby. Takie związki, reprezentujące odmienną strategię farmakologiczną, są badane zarówno w doświadczeniach laboratoryjnych jak i w klinice [2, 3].

Należy pamiętać, że aktywacja autoreceptorów, jakkolwiek podobnie do blokady postsynaptycznej zmniejsza neuroprzewodnictwo, wywołuje efekt jakościowo i ilościowo odmienny. O ile blokada postsynaptyczna znosi ten proces w ogóle, wywołując głęboką нефizjologiczną reakcję, to pobudzenie hamujących autoreceptorów może jedynie zmniejszać jego natężenie, do wielkości zbliżonej do fizjologicznej. Nie prowadzi zatem do dramatycznych zaburzeń, takich jak objawy pozapiramidowe (rysunek 1).

Ponadto większość tych związków, podobnie jak związki o mieszanym działaniu agonistycznym, stają się względnie agonistyczne wobec nadwrażliwych i odnerwionych



Rysunek 1. Działanie neuroleptyków na neurotransmisję dopaminergiczną

Objaśnienia:

A = stan bez działania leków.

B = blokada postsynaptycznych receptorów oraz autoreceptorów (D2 i D3) prowadzi do przerwania neurotransmisji i kompensacyjnego wzrostu uwalniania dopaminy (DA).
 C = długotrwałe stosowanie leków prowadzi dodatkowo do blokady uwalniania neuroprzekaźnika wskutek depolaryzacji zakończeń neuronalnych, co pogłębia upośledzenie neurotransmisji (nie pokazano rozwijającej się kompensacyjnej nadwrażliwości receptorów).

D = odmienną strategię reprezentują agonści autoreceptorów. Hamują uwalnianie DA poprzez zwiększenie hamującego wpływu autoreceptorów. Prowadzi to do redukcji lecz nie do głębokiego upośledzenia przekazywania (jak w przypadku klasycznych neuroleptyków, patrz B i C).

Strzałki przerywane = efekt hamujący autoreceptorów, ciągłe = wpływ pobudzający skierowany na receptory postsynaptyczne. Blokada receptorów i przekazywania (C) przedstawiona w formie linii ciągłych.

receptorów postsynaptycznych. Trzeba podkreślić, że nadwrażliwość taka pojawiać się może w wyniku upośledzenia przekazywania, a więc w sytuacjach prowadzących teoretycznie do powstawania objawów negatywnych choroby. Związki o wspomnianych wyżej właściwościach są zatem potencjalnymi lekami zwalczającymi objawy negatywne.

Obecnie poznano kilka agonistów autoreceptorów – talipeksol (BHT 920), mający też słabe działanie agonistyczne na receptory postsynaptyczne oraz na receptory adrenergiczne α_2 , pramipeksol, mający podobne właściwości do talipeksolu, terguryd (dość selektywny agonista autoreceptorów), roksindol (EMD 49980), działający na autoreceptory D2 i agonistycznie na inne podtypy z grupy D2 i blokujący wychwyt neuronalny (*uptake*) serotoniny. Związkiem

o działaniu ago-antagonistycznym (a więc częściowo agonistycznym), bez szczególnych preferencji w kierunku autoreceptorów jest preparat SDZ HDC 912. Kilka spośród nich poddano wstępnym próbom klinicznym, których wyniki sugerują pewną skuteczność w leczeniu objawów negatywnych (pramipeksol, roksindol, talipeksol). Ustalenie ich pozycji klinicznej wymaga dalszych badań [3, 9, 11].

Leki atypowe a receptory serotonergiczne

Między układem serotonergicznym i dopaminergicznym istnieją złożone interakcje, wciąż poznane tylko częściowo. Generalnie, układ serotonergiczny może hamować niektóre oddziaływania układu dopaminergicznego, np. lezje układu 5HT nasilają pobudzające efekty dopaminomimetyków i osła-

biają depresyjne efekty neuroleptyków [12, 13]. Interakcje te są jednak bardziej złożone i zależne od typu oddziaływających receptorów, struktur mózgu i typu badanej reakcji.

Charakterystyczną cechą leków atypowych jest także blokowanie receptorów serotonergicznym typu 5HT₂, szczególnie 5HT_{2A}, często w stopniu silniejszym niż receptorów dopaminergicznym. Takie właściwości mają np. serokwel, risperidon, olanzapina, ziprasidon i sertindol. Selektywne i silne działanie blokujące receptor 5HT_{2A} posiada związek MDL 100907, wykazujący cechy neuroleptyku w testach i modelach zwierzęcych [5, 11, 14].

Receptory 5HT₂ mogą znajdować się w neuronach dopaminergicznym układu mezo- limbicznego i nigrostriatalnego i modulować uwalnianie dopaminy. Spośród receptorów tego typu najlepiej poznane są podtypy 5HT_{2A} i 5HT_{2C} (dawniej określany jako 5HT_{1C}). Pierwszy z nich znajduje się m.in. w neuronach dopaminergicznym i może być związany z regulacją uwalniania dopaminy. Zwiększa pobudliwość neuronów i powoduje ich depolaryzację. Antagoniści receptora 5HT_{2A} hamują pobudzające i inne, wskazujące na udział struktur limbicznych, działania amfetaminy i innych środków dopaminergicznym, a także pobudzenie psychoruchowe wywołane fencyklidyną oraz dizocylpiną (MK-801), antagonistą receptora glutamatergicznego NMDA. Fakty te mogą wyjaśniać wspomniane wyżej „neuroleptyczne” działania selektywnych antagonistów receptora 5HT_{2A} (amperozyd, preparat MDL 100907), obserwowane w badaniach na zwierzętach [14, 17].

Rola omawianych receptorów w działaniu neuroleptyków, szczególnie w aspekcie interakcji z układem dopaminergicznym pozostaje wciąż słabo wyjaśniona, obserwowano m.in. nasilenie uwalniania dopaminy w niektórych strukturach po podaniu antagonistów receptora 5HT_{2A}. Może to wiązać się ze zmniejszeniem stopnia blokady przekaznictwa dopaminergicznym w prążkowie i zarazem – objawów pozapiramidowym.

Bezpośrednie związki zablokowania receptorów 5HT₂ z efektami wywołanymi blokadą receptorów D₂ w prążkowie nie są dostatecznie wyjaśnione. Nieselektywni antagoniści receptorów 5HT₂ (np. metyzergid, cyproheptadyna i mianseryna) mogą osłabiać kataleptogeny efekt haloperidolu, jednak bardziej selektywne (np. ketanseryna) tego działania nie wykazują. Stwierdzono także, że blokada receptorów D₂ w prążkowie przez raklopryd, nie jest osłabiana przez antagonistów receptora 5HT_{2A/C} (np. ritanserynę), nasila się jednak wpływ na behawioralne parametry związane z funkcją układu dopaminergicznym w limbice (np. hamowanie warunkowego unikania).

Generalnie, przeważa pogląd, że blokada receptora 5HT_{2A} nasila działanie neuroleptyków w układzie limbicznym, mniejszą, chociaż możliwą rolę odgrywa natomiast osłabienie niekorzystnego wpływu na prążkowie.

Jak wspomniano, selektywny antagonist 5HT_{2A}, preparat MDL 100907, nie mający powinowactwa do receptorów dopaminergicznym, w modelach zwierzęcych przypomina działanie neuroleptyków, szczególnie w aspekcie ich działania „limbicznego” [17].

Stosunek siły blokady D₂/5HT₂ jest, zdaniem wielu autorów, szczególnie istotny dla „atypowemu” profilu działania neuroleptyków. Warto podkreślić, że silne działanie na receptor 5HT_{2A} wywierają nie tylko leki nowsze, zaliczane do atypowym, właściwość taką mają także liczne leki znane i stosowane od dawna, np. pipamperon, tiospiron, melperon, lewomepromazyna. Nie są one jednak zaliczane do atypowym ze względu na silną blokadę receptorów D₂, decydującą nie tylko o działaniu terapeutycznym lecz także o objawach niepożądanych [14, 15].

Warto zauważyć, że agoniści receptora 5HT_{1A} hamują kataleptogenne działania antagonisty D₂ rakloprydu u szczurów, co sugeruje, że stymulacja receptora 5HT_{1A} może osłabiać niekorzystne działania pozapiramidowe neuroleptyków.

Tablica 3. Wiązanie z receptorami i cechy kliniczne neuroleptyków atypowych [wg 14, 15]

Lek	Wiązanie z receptorami						Działania uboczne		Dawka dobowa (mg)
	D1	D2	D4	M	α1	5HT2A	PP	S	
Klozapina	+	++	+++	+++	+++	+++	(+)	+++	200–600
Olanzapina	+	++	++	+++	++	+++	+	+	10–30
Kwetiapina	+	+	+	0	+++	++	+	++	300–800
Zotepina	+	++	++	0	++	++	(+)	+	100–300
Risperidon	+	++	++	0	+++	+++	++	++	4–12
Sertindol	++	++	+	0	++	+++	+	+	8–24
Ziprasidon	+	++	+	(+)	++	+++	++	++	80–160
Sulpiryd	0	+++	0	0	0	0	++	(+)	600–1600
Amisulpiryd	0	+++	0	0	0	0	++	(+)	200–600
Remoksypryd	0	+	+	0	0	(+)	+	+	60–300
Raklopryd	0	+++	0	0	0	(+)	+	+	

+++ do (+) – stopnie wiązania od bardzo silnego do bardzo słabego

0 – brak efektu

PP – efekt pozapiramidowy

S – efekt sedatywny

Tablica 4. Wiązanie z receptorami i cechy kliniczne klasycznych neuroleptyków [wg 11, 15]

Lek	Wiązanie z receptorami						Działania uboczne		Dawka dobowa (mg)
	D1	D2	D4	M	α1	5HT2A	PP	S	
Chlorpromazyna	+	+++	+	+++	++	++	++	+++	100–600
Lewomepromazyna	0	+++	+	++	+++	++	++	+++	100–600
Flufenazyna	0	+++	+	+	+	+	+++	+	2–20
Tiorydazyna	+	++	+	++	+++	++	+	++	100–600
Perfenazyna	0	+++	(+)	(+)	++	++	++	++	8–64
Flupentiksol	+	++	+	+	(+)	+	+	A	2–20
Chlorprotyksen	+	++	+	++	+++	+++	+	+++	100–600
Zuklopentyksol	+	+++	+	(+)	++	+	++	++	4–30
Haloperidol	+	+++	++	0	0	+	+++	+	2–20
Spiperon	+	+++	+	0	+	++	+++	A	0,5–3
Pimozyd	0	+++	+	0	0	+	++	A	2–20

+++ do (+) – stopnie wiązania od bardzo silnego do bardzo słabego

0 – brak efektu

PP – efekt pozapiramidowy

S – efekt sedatywny

Inne działania receptorów

Z działaniem neuroleptycznym wiąże się też wpływ na receptory sigma (s), np. w przypadku takich leków, jak: remoksypryd, rimkazol, riluzol i cinuperon. Działanie takie wywierają także niektóre starsze leki, zwłaszcza haloperidol, co podkreślono uprzednio. Jakkolwiek receptory te związane są z zaburzeniami psychicznymi wywołanymi np. fencyklidyną (PCP), ich rola w działaniu neuroleptycznym pozostaje niejasna. Podobnie niewyjaśniona jest rola układu GABA-ergicznego [9].

Działania receptorów tradycyjnych i atypowych leków neuroleptycznych przedstawiono w tabl. 3 i 4.

CHARAKTERYSTYKA NAJWAŻNIEJSZYCH LEKÓW ATYPOWYCH

Klozapina

Klozapina, pochodna dibenzodiazepiny ma bardzo złożony mechanizm działania. Najsilniej wiąże się z receptorami D4, wykazuje też umiarkowane powinowactwo do receptorów D1, D2, D3 oraz D5. Badania audioradiograficzne wykazały, że lek łączy się w znacznie mniejszym (20–40%) stopniu z receptorami D2 niż haloperidol i inne klasyczne neuroleptyki (60–80%). Długotrwałe podawanie klozapiny nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D2 (w przeciwieństwie np. do haloperidolu), zjawisko to występuje natomiast w odniesieniu do receptora D1. Siłę działania leku na poszczególne receptory dopaminergiczne określić można następująco: $D4 > D2 > D3$ [8, 14, 15]. Należy przypomnieć, że receptory D2 zlokalizowane są głównie w strukturach prążkowania, receptory D3 w układzie mezolimbicznym, a D4 w korze czołowej i jądrach migdałowatych. Dla porównania – siła działania pimozydu i sulpirydu na receptory kształtuje się następująco: $D2 = D3 > D4$.

W przeciwieństwie do tradycyjnych neuroleptyków klozapina nie wywołuje katalepsji i nie znosi stereotypii po apomorfynie u zwierząt laboratoryjnych. W nieznacznym stopniu wpływa też na poziom prolaktyny we krwi.

Klozapina silnie wiąże się z receptorem 5HT₂, a także noradrenergicznymi $\alpha 1$ (wywołując w nich zmiany adaptacyjne), M-cholinergicznymi (muskarynowymi) i histaminowymi H₁. Nasila także obrót noradrenaliny [10, 14].

Klozapina jest skuteczna w wielu przypadkach oporności na leki standardowe, działa zarówno na objawy wytwórcze jak i negatywne, jakkolwiek jej wpływ wydaje się ograniczać raczej do wtórnych, a nie do autentycznych, pierwotnych objawów negatywnych. Lek wywiera silne działanie sedatywne, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Do najczęściej występujących objawów niepożądanych związanych z podawaniem klozapiny zalicza się spadek ciśnienia tętniczego, tachykardię, nudności, wymioty, zaparcia, ślinotok (rzadziej suchość w ustach). Większość tych objawów jest charakterystyczna dla tradycyjnych neuroleptyków, klozapina może jednak powodować niebezpieczeństwo większe, jakim jest uszkodzenie układu białokrwinkowego. W Wielkiej Brytanii w okresie 4,5-letniego leczenia klozapiną ponad 6 tysięcy pacjentów, u około 0,8% pacjentów obserwowano agranulocytozę, przy czym 80% incydentów pojawiło się w ciągu pierwszych trzech miesięcy, a w drugim roku leczenia występuje bardzo rzadko (0,07%). Zaburzenie jest pochodzenia alergicznego (pojawia się także eozynofilia) i w olbrzymiej większości przypadków ma charakter przejściowy ustępując po zaprzestaniu podawania leku. Leczenie tego powikłania polega m.in. na stosowaniu czynnika hemopoetycznego G-CSF (czynnik stymulujący granulocyty, *granulocyte colony-stimulating factor*). Zaleca się systematyczną kontrolę obrazu krwi u chorych otrzymujących klozapinę. Nieco częściej (niemal u 3% leczonych) pojawia się neutropenia. Zaburzenia hematologiczne nieco częściej pojawiają się u osób w starszym wieku.

Ze względu na niepożądane działania hematologiczne klozapina zalecana jest w leczeniu chorych opornych na inne leki lub źle tolerujących leki tradycyjne [9, 19].

Zaburzenia pozapiramidowe po klozapinie są stosunkowo nieznaczne i w porównaniu ze standardowymi neuroleptykami mają mniejsze natężenie, niemniej jednak mogą się pojawić. Szczególna przewaga klozapiny nad neuroleptykami klasycznymi przejawia się w odniesieniu do dyskinez późnych. Lek może redukować te zaburzenia u pacjentów leczonych długotrwale tymi neuroleptykami.

Większe dawki klozapiny obniżają próg drgawkowy stwarzając ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych. Złośliwy zespół neuroleptyczny po klozapinie opisywany był bardzo rzadko. Stosunkowo silne działanie cholinolityczne wiąże się z możliwością wystąpienia zaburzeń świadomości.

Podobnie do klozapiny działają klotiapina, zotepina, loksapina, olanzapina i kwetiapina. Nie mają one jednak w większości tak silnego powinowactwa do receptorów D4 jak klozapina.

Zotepina

Zbliżona strukturalnie do klozapiny, pochodna dibenzotiepiny, zotepina, znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych. Ma podobne powinowactwo do receptorów D2 oraz D1 jak klozapina, działa silnie na receptory 5HT2. Wywołuje jedynie nieznaczne działania pozapiramidowe. Donoszono o jej skuteczności w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii.

Kwetiapina

Pochodna dibenzotiazepiny – kwetiapina (Seroquel, ICI 204–636) o działaniu na receptor 5HT2 i słabszym na receptor D2. Działa silniej w obrębie układu mezo-kortykalnego i mezolimbicznego niż na neurony dopaminergiczne prążkowie, w wyniku czego nie wywołuje wyraźnych objawów pozapiramidowych. Badania kliniczne III fazy wykazały skuteczność leku w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii.

Olanzapina

Jest pochodną tienobenzodiazepiny wykazującą powinowactwo do receptorów do-

paminergicznych D2 i D4 w stopniu zbliżonym lub nieco silniejszym niż klozapina oraz serotoninerdycznych 5HT2 (słabsze niż klozapina). Działa ponadto na receptor $\alpha 1$ i histaminowy H1. Lek nie powoduje silnych działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego działając dość selektywnie na dopaminergiczne neuroprzekaznictwo w układzie limbicznym [26, 27]. W odróżnieniu od klozapiny, nie wykazuje silnego działania toksycznego na szpik kostny, może natomiast powodować wzrost poziomu transaminaz wątrobowych.

Risperidon

Risperidon, pochodna benzoksazolu, jest neuroleptykiem nowej generacji, łączącym działanie dopaminolityczne z działaniem na receptor 5HT2A [5, 10, 15]. Wykazuje najsilniejsze spośród leków neuroleptycznych działanie na ten receptor serotoninerdyczny, przy czym wywiera silne działanie blokujące receptor D2 (jednak powinowactwo do receptora 5HT2A jest 20-krotnie niższe niż do receptora dopaminergicznego D2, a blokada receptora 5HT2a rozpoczyna się znacznie szybciej niż D2). Spośród leków atypowych ma zatem największą przewagę w działaniu na receptor 5HT2A w stosunku do działania na receptor D2 [14, 15]. Lek wykazuje także powinowactwo do receptorów D4 oraz wiąże się także w niewielkim stopniu z receptorami adrenergicznymi $\alpha 1$ oraz $\alpha 2$, a także histaminowymi H1. Nie działa na receptory muskarynowe.

Wskutek blokady receptora D2 risperidon nasila wydzielanie prolaktyny, wywołuje mlekotok i zaburzenia miesiączkowania. Lek powoduje, szczególnie po podaniu większych dawek, zaburzenia czynności układu pozapiramidowego, w dawkach przeciętnych (4–8 mg na dobę) działania pozapiramidowe są minimalne, dawki większe wywołują jednak wyraźne zaburzenia tego typu. Risperidon może hamować dyskinezy późne wywołane klasycznymi neuroleptykami.

Risperidon jest skuteczny szczególnie w ostrych postaciach schizofrenii i oporny na

działanie leków klasycznych. Działa głównie na objawy wytwórcze, wpływ na objawy negatywne nie został jednoznacznie ustalony.

Poza wspomnianymi wyżej objawami niepożądanymi lek wywołuje wiele innych działań ubocznych, takich jak: zawroty głowy, senność, przyspieszenie rytmu serca (głównie odruchowe w wyniku spadku ciśnienia tętniczego) i zaburzenia libido.

Donoszono także o wywołaniu przez risperidon złośliwego zespołu poneuroleptycznego.

Lek wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, jest metabolizowany w wątrobie (powstaje m.in. aktywny metabolit – 9-hydroksyrisperidon, mający działanie podobne do leku macierzystego). Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi ok. 66%, a T_{max} około jednej godziny (dla wspomnianego metabolitu ponad 2 godziny). Kombinacja leku i metabolitu ma okres biologicznego półtrwania ok. 22 godzin. Około 90% populacji rasy kaukaskiej metabolizuje intensywnie risperidon, u osób słabo metabolizujących stosunek substancji macierzystej do metabolitu jest zmieniony, jednak nie ma to wpływu na dostępność (nie zmienia się powierzchnia pod krzywą stężenia leku we krwi vs czas podania, AUC), jeśli rozpatrywać łącznie lek i jego czynny metabolit. Optymalna dawka dobową leku wynosi 4–8 mg.

Ziprasidon

Jest silnym antagonistą receptorów D2 oraz 5HT₂, hamuje ponadto wychwyt neuronalny noradrenaliny i jest agonistą receptora 5HT_{1A}. Nie działa na receptory muskarynowe. Pozycja leku jest ustalana w badaniach klinicznych.

Remoksypryd

Remoksypryd należy do grupy tzw. podstawionych benzamidów, działających głównie na receptory D2 zlokalizowane poza układem pozapiramidowym, wpływa bardzo słabo na receptory D1 oraz adrenergiczne α_1 oraz na receptory 5HT_{2A} [15]. Wpływ

leku na receptor D2 jest stosunkowo słaby, jakkolwiek dość selektywny. Działa natomiast silnie blokująco na receptory typu sigma, zaliczane niegdyś do receptorów opioidowych. Receptory te związane są m.in. z uwalnianiem dopaminy.

Remoksypryd jest neuroleptykiem o umiarkowanej sile działania, nie wywołuje wyraźnych objawów pozapiramidowych, słabo wpływa na poziom prolaktyny. Jego wpływ na objawy negatywne schizofrenii nie został zadowolająco ustalony. Jest dobrze tolerowany u osób z chorobą Parkinsona leczonych L-DOPA i cierpiących na wywołane tym lekiem zaburzenia psychotyczne.

Po stwierdzeniu na początku lat dziewięćdziesiątych kilku przypadków anemii aplastycznej, remoksypryd stosowany jest obecnie rzadko i na ogół w lecznictwie zamkniętym, pod stałą kontrolą hematologiczną. Zarezerwowany jest do leczenia przypadków opornych na inne leki.

Raklopryd

Pochodna benzamidowa, zbliżona budową do remoksyprydu, jest, podobnie jak remoksypryd, dość selektywnym antagonistą receptorów D2, wykazuje jednak do nich znacznie silniejsze powinowactwo. Wiąże się także z receptorami D3 oraz receptorami sigma. W porównaniu z tradycyjnymi neuroleptykami wywołuje znacznie słabsze działania pozapiramidowe. Jego efektywność terapeutyczna jest jednak słabsza niż haloperidolu [15].

Amperozyd

Pochodna difenylobutyloaminy silnie i dość selektywnie blokująca receptory 5HT₂ w układzie mezolimbicznym i mezo-kortykalnym. Praktycznie nie działa na receptory dopaminergiczne. Wykazuje wyraźne działanie sedatywne, efekt neuroleptyczny nie został dostatecznie udokumentowany.

Sertindol

Lek z grupy imidazolidionu o dużym powinowactwie do receptorów D2, a także D1 i 5HT_{2A} oraz α_1 . Na receptory M-choliner-

giczne działa bardzo słabo. Lek blokuje receptory dopaminergiczne szczególnie w obrębie układu limbicznego, w wyniku czego nie powoduje wyraźnych objawów ze strony układu pozapiramidowego. Ostatnio dyskutuje się sprawę kardiotoxycznego działania sertindolu w związku ze stwierdzeniem wydłużenia odstępu QT (co stwarza ryzyko wystąpienia torsady) i kilkoma przypadkami nagłych zgonów u osób leczonych tym lekiem.

Melperon

Jest starszym lekiem z grupy butyrofenonów o słabym wpływie blokującym na receptory D2 i silnym – w stosunku do receptorów 5HT_{2A}, a także receptorów D₄. Zaliczany do grupy atypowych, ze względu na wydatne działanie na receptor 5HT_{2A}.

PODSUMOWANIE

Blokada receptora D2 wydaje się istotnym czynnikiem warunkującym efekt neuroleptyczny. Dotyczy ona głównie układu mezolimbicznego i mezokortykalnego, wpływ na prądkowie przyczynia się raczej do ujawnienia się niepożądanych objawów ruchowych. Leki klasyczne wykazują jednak silne działanie na receptory D2 w prądkowiu, wiążą się bowiem z większością tych receptorów w mózgu (ok. 80%). Ostatnio podkreśla się, że leki nowszej generacji mogą zajmować znacznie mniejszą pulę tych receptorów i z tego powodu słabiej działać na przewodnictwo dopaminergiczne w układzie pozapiramidowym. Problem ten wymaga jednak dalszych badań, okazało się bowiem, że nawet leki atypowe (np. klozapina) wiązać się mogą z bardzo dużą pulą ogólną receptorów D2.

Niezwykle ważne byłoby ostateczne ustalenie, że do ujawnienia się działania przeciwpsychotycznego nie jest konieczne „zajęcie” dużej liczby receptorów D2 i wystarcza zablokowanie ich stosunkowo nieznacznej części (10–20%). Należy zauważyć, że efekty pozapiramidowe łagodzone są przez dodatkowe działanie cholinolityczne, jest ono

jednak nieprzydatne (a wręcz szkodliwe) z klinicznego punktu widzenia. Blokowanie receptorów 5HT_{2A} wiąże się z osłabieniem działania neuroleptyków na układ pozapiramidowy i z względnym zwiększeniem wpływu na przewodnictwo w układzie limbicznym. Ma też znaczenie w działaniu na objawy negatywne.

Inne działania – np. na receptory sigma, przewodnictwo glutamatergiczne i adrenergiczne może też odgrywać pewną rolę, problem ten wymaga jednak dalszych badań.

Odrębną strategię reprezentują agoniści autoreceptorów dopaminergicznych. Hamują uwalnianie dopaminy zmniejszając przewodnictwo dopaminergiczne, ale nie znosząc go w stopniu głębokim. Zapobiega to rozwojowi objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Barnes TR, Gerlach J: D-1 receptor in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995, 121, 287–288.
2. Beepert L, Lipska B, Weinberger DR: Neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: new insights and new models. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, S2-27 – S2-34.
3. Benkert O, Müller-Siecheneder F, Wetzel H: Dopamine agonist in schizophrenia: a review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995, suppl, 43–53.
4. Bondolfi G, Baumann P, Dufour H: Treatment-resistant schizophrenia: clinical experience with new antipsychotics. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, S2-21 – S2-25.
5. Borison R.L: Risperidone: pharmacokinetics. *J. Clin. Psychiatry Monograph.* 1994, 12, 2, 46–47.
6. Chiodo L.A, Bunney BS: Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A-9 and A-10 midbrain dopaminergic neurons. 1983, 3, 1607–1619.
7. Debonnel G, de Montigny C: Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. *Life Sciences* 1996, 58, 721–734.

8. Gerlach J, Hansen L: Clozapine and D1/D2 antagonism in extrapyramidal functions. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, suppl, 34–37.
9. Gerlach J, Peakock L: New antipsychotics: the present status. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, suppl. 3, 39–48.
10. Hall H, Halldin Ch, Nyberg S, Farde L, Sedvall G: Effect of clozapine and risperidon on 5HT₂ and D₂ dopamine receptor binding in the post-mortem human brain. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 1995, 5, 19–25.
11. Kinon B, Lieberman J: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacol.* 1996, 124, 2–34.
12. Kostowski W: Leki neuroleptyczne. W: Kostowski W, Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1996, 144–161.
13. Kostowski W, Płaźnik A: Reduced action of neuroleptics on the conditioned avoidance response in rats with lesioned raphe nuclei. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980, 11, 34–38.
14. Leysen J, Janssen P.M, Schotte A, Luyten W, Megens A: Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT₂ receptors. *Psychopharmacol.* 1993, 112, S40-S54.
15. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin pKi values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989, 251, 238–246.
16. Meltzer HY: Atypical antipsychotic drugs. W: Bloom F.E, Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology. The Fourth Generation of the Progress*. Raven Press, New York 1995, 1277–1286.
17. Moser PC, Moran PM, Frank R, Kehne JH: Reversal of amphetamine-induced behaviors by MDL 100,907, a selective 5HT_{2A} antagonist. *Behav. Brain Res.* 1996, 73, 163–167.
18. Reynolds GP: The importance of dopamine D₄ receptors in the action and development of antipsychotic agents. *Drugs* 1996, Jan. 5 /10/, 5–11.
19. Richelson E: Preclinical pharmacology of antipsychotic drugs: relationship to efficacy and side effects. *J. Clin. Psychiatry, Monograph. Series* 1994, 12, 2, 17–20.
20. Sautel F: Nafadotride, a potent preferential dopamine D₃ receptor antagonist activates locomotion in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 275, 1239–1246.
21. Schwartz JC, Giros B, Matres MP, Sokoloff P: Multiple dopamine receptors as molecular targets for antipsychotics. W: Brunello M, Mendlewicz J, Racagni G. (red.): *New Generation of Antipsychotic Drugs. Novel Mechanism of Action*, 1993, vol. 4, 1–14.
22. Seeman P: Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacol.* 1992, 7, 261–284.
23. Seeman P: Dopamine receptors and psychosis. *Sci. Am.* 1995, 2, 28–37.
24. Seeman P, Van Tol HH: Dopamine receptor pharmacology. *Trends in Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 264–270.
25. Sokoloff P: The third dopamine receptor (D₃) as a novel target for antipsychotics. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 43, 659–666.
26. Stockton M, Rasmussen K: Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A₉ and A₁₀ dopamine neurons. *Neuropsychopharmacol.* 1996, 14, 97–104.
27. Stockton M, Rasmussen K: Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine-induced inhibition of midbrain dopamine cells. *Psychopharmacol.* 1996, 124, 50–56.
28. Wadenberg ML, Salmi P, Jimenez P, Svensson T, Alhenius S: Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D₂ receptor, raclopride, by the additional treatment with the 5HT₂ receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, 305–310.