

Wojciech Kostowski

## Mechanizm działania leków neuroleptycznych z perspektywy psychofarmakologii\*

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### Streszczenie

Interakcja leków neuroleptycznych z receptorami dopaminergicznymi jest wciąż szeroko akceptowanym mechanizmem działania przeciwpsychotycznego. Tak zwane „atypowe” neuroleptyki cechują się głównie słabym wpływem na układ pozapiramidowy. Ostatnio wykazano, że neuroleptyki mogą działać jak odwrotni agoniści (*inverse agonists*) w stosunku do receptorów D<sub>2</sub>. Działanie to może mieć znaczenie dla ich właściwości przeciwpsychotycznych.

### Summary

Interaction of neuroleptics with dopamine receptors is generally accepted to be important for their antipsychotic action. So called “atypical” neuroleptics are mostly associated with a lower propensity for extrapyramidal side effects. It has been postulated that a low affinity and fast dissociation from the dopamine D<sub>2</sub> receptor are important characteristics of atypicality. The neuroleptic drugs have been reported to act as inverse agonists at D<sub>2</sub> receptors. It is suggested that this property may be important for the antipsychotic effects of drugs.

Po upływie pięćdziesięciu lat od wprowadzenia do terapii pierwszego leku neuroleptycznego, chlorpromazyny, sytuacja chorych cierpiących na psychozy schizofreniczne jest nieporównywalnie lepsza niż przed erą neuroleptyków. Łatwiej można opanować ostre objawy choroby i złagodzić jej przebieg, czas pobytu w szpitalu znacznie się skrócił. Nie oznacza to jednak, że medycyna odniosła na tym polu zwycięstwo, wciąż znaczna część pacjentów pozostaje oporna na leki neuroleptyczne a leczenie ma charakter bardziej objawowy niż przyczynowy i dotyczy głównie grupy objawów, określanych jako wytwórcze, lub mniej trafnie – „pozytywne”. Większość leków obarczona jest licznymi działaniami niepożądanymi, często utrudniającymi leczenie, z konieczności bardzo długotrwałego lub wręcz nieograniczonego w czasie. Podstawowa trudność na jaką natrafia leczenie schizofrenii wynika z niedostatecznej wiedzy o naturze choroby. Postęp w farmakoterapii zależy więc ściśle od rozwoju wiedzy o samej chorobie.

Teoria dopaminergiczna schizofrenii, podparta autorytetem prac A. Carlsona i wsp. (7), obecnie jednak coraz częściej podlega rozlicznym modyfikacjom i uzupełnieniom. Wielu autorów odchodzi od koncepcji przypisującej patomechanizm choroby przede wszystkim zaburzeniom w neurotransmisji dopaminergicznej.

---

\* Obszerne fragmenty tego artykułu przedstawione były podczas Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN w Mogilanach, luty 2002

Podkreśla się, że blokowanie tego przekąźnictwa jest często niezadowalające lub nieskuteczne dla pełnego opanowania choroby (zwłaszcza objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych). Pojawiają się koncepcje wieloprzekąźnikowe i interakcyjne, przy czym szczególna uwaga koncentruje się na przekąźnictwie glutaminianergicznym oraz serotoninerpicznym. Wprowadzenie nowoczesnych technik obrazowania mózgu przyczyniło się w dużym stopniu do rozwoju badań nad specyfiką zmian neuroanatomicznych w schizofrenii (41). Zainteresowanie budzą koncepcje neurorozwojowe choroby postrzegające schizofrenię jako wynik uszkodzeń powstających w okresie płodowym i okołoporodowym (4, 46, 48, 49). Badania w tym kierunku zaczęły się na przełomie lat 80. i 90. ub. stulecia i obecnie są intensywnie rozwijane (patrz 18, 19). Zgodnie z nimi, oddziaływanie szkodliwych, stresujących czynników w okresie wczesnego rozwoju organizmu może mieć decydujące znaczenie dla powstania psychozy w okresie dorosłym. Dużą rolę przypisuje się neurotransmisji glutaminianergicznej i receptorowi NMDA, mają one bowiem, jak się uważa, znaczenie w procesie wzrostu neuronów i rozwoju sieci połączeń między nimi. Nadmierna aktywność glutaminianergiczna może przy tym okazać się szkodliwa i prowadzić do apoptozy i niszczenia neuronów (31). Pojawiająca się w okresie krytycznym dla rozwoju ośrodkowego układu nerwowego może odgrywać decydującą rolę w jego dalszym funkcjonowaniu.

Hipotezy „hiperglutaminianergiczne” schizofrenii z kolei trudno pogodzić z poglądami, zgodnie z którymi znaczenie patogenetyczne dla psychozy ma niedoczynność przekąźnictwa glutaminianergicznego, przynajmniej w niektórych obszarach mózgu. Poglądy te oparte są w dużej mierze na znanych efektach działania antagonistów receptora NMDA, takich jak fencyklidyna czy ketamina (6, 20, 21). Zagadnienia te poruszone będą także w dalszej części artykułu.

### **Trudności w interpretacji znaczenia blokady dopaminergicznej w działaniu typowych i atypowych neuroleptyków**

Działanie leków neuroleptycznych dotyczy głównie objawów wytwórczych, czyli „pozytywnych” choroby. Powszechnie uważa się, że z tym działaniem związana jest w szczególności, blokada receptora D<sub>2</sub>. Leki nowszej generacji określane jako „atypowe”, ze względu na domniemane różnice w mechanizmie działania, w porównaniu z lekami „typowymi” czyli klasycznymi wydają się generalnie bardziej skutecznie wobec objawów negatywnych (przy zachowanym działaniu na objawy wytwórcze). Ze względu na charakter objawów negatywnych, skuteczność leków atypowych trudno wiązać jednoznacznie z blokadą neurotransmisji dopaminergicznej. Zaburza to dotychczasowy punkt widzenia na działanie neuroleptyków i stwarza poważne wyzwanie dla badaczy. Mechanizm działania leków atypowych jest obecnie przedmiotem szerokiej debaty i intensywnych badań, jednak jak dotąd, jedynym, stosunkowo najlepiej udokumentowanym mechanizmem powiązonym przyczynowo z efektywnością przeciwpsychotyczną wszystkich znanych neuroleptyków jest hamowanie przekąźnictwa dopaminergicznego. Wciąż uznawany jest

powszechnie, klasyczny już dzisiaj pogład, zgodnie z którym istnieje wyraźna korelacja między powinowactwem do receptora  $D_2$  (wiązaniami) a efektywnością terapeutyczną określoną wielkością dziennej skutecznej dawki terapeutycznej (9, 37, 38). Takich korelacji nie znajdowano w odniesieniu do innych receptorów, w tym  $D_1$  i  $D_4$  (44). Powinowactwo klasycznych neuroleptyków do receptorów dopaminergicznych  $D_1$  i  $D_5$  jest generalnie mniejsze niż do receptora  $D_2$ . Receptory należące do rodziny  $D_1$  (a więc  $D_1$  i  $D_5$ ) powiązane są z białkiem regulacyjnym G stymulującym aktywność cykazy adenylanowej. Receptory należące do rodziny  $D_2$  (a więc  $D_2$ ,  $D_3$  i  $D_4$ ) związane są z białkiem  $G_i$  hamującym aktywność tego enzymu. Podtyp  $D_{2b}$  związany jest natomiast z białkiem  $G_o$ , które stymuluje obrót fosfatydyloinozytolu. Układy wtórnych przekazyńników aktywowane (lub hamowane) w wyniku działania agonistów na poszczególne receptory nie zostały dotąd w pełni poznane.

Istnieje więc problem: jaka jest rola blokady  $D_2$  i innych podtypów receptorów dopaminergicznych? Jakie izoformy receptora mają szczególne znaczenie? Możliwość odpowiedzi jest jednak poważnie ograniczona względami technicznymi i warunkami eksperymentów.

### **Problemy metodyczne w badaniach nad receptorowym działaniem neuroleptyków**

Określenie roli receptora w działaniu farmakologicznym neuroleptyków wymaga precyzyjnego pomiaru wiązania z receptorem, czemu służy znajomość stałej dysocjacji leków ( $K_d$ ) na określonych typach i podtypach receptorów. Niestety w tym względzie trudności wynikają z niezwykle dużych rozrzutów wyników. Na przykład stała wiązania ( $K_i$ ) haloperidolu waha się od 0,47 do 9,6 nM w zależności od rodzaju użytego radioliganda i badanej tkanki mózgowej (40). Zasada metody mierzenia powinowactwa jest wypieranie (konkurencja) z ligandem standardowym o wysokim powinowactwie np. [ $^3H$ ]spiperonem lub [ $^3H$ ]nemonapridem. Istnieją poważne różnice między wartościami  $K_i$  dla wiązania z receptorem  $D_2$ , wynikające np. z różnych oszacowań wartości  $K_d$  liganda – [ $^3H$ ]spiperonu. Nowsze analizy, które przeprowadził Strange (44) wykazały na przykład, że kłozapina nie ma przypisywanej jej szczególnej selektywności wobec receptora  $D_4$ , stwierdzanej w dawniejszych badaniach, w których prawdopodobnie nadinterpretowano jej wiązanie do receptora  $D_2$  używając jako ligandu [ $^3H$ ]spiperonu.

Wiązanie neuroleptyków z grupy podstawionych benzamidów do receptora  $D_4$  jest niewielkie, nasuwa to wątpliwości (wziąwszy pod uwagę silne działanie kliniczne tych leków) co do znaczenia tego receptora w działaniu przeciwpsychotycznym. Zainteresowanie nim wynikało z domniemanego wysokiego powinowactwa leku atypowego, kłozapiny do tego receptora oraz wykryciem zwiększonej ich liczby w schizofrenii (37, 39). Należy jednak zauważyć, że silnie działające leki klasyczne, haloperidol i flufenazyna mają równie wysokie powinowactwo do receptora  $D_4$ , a z kolei selektywni antagoniści tego receptora (fananseryna, związek L-745,870) nie wykazują właściwości przeciwpsychotycznych (16). Co do

receptorów  $D_2$  i  $D_3$  przyjmuje się natomiast, że wiązanie z tymi dwoma typami ma istotne znaczenie dla mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych (44). Znaczenie receptora  $D_3$  będzie omówione dalej.

Dyskusje budzi interpretacja wyników uzyskanym metodami obrazowania mózgu. Wiadomo np., że wiązanie dopaminy do receptora  $D_2$  zależy od 2 stanów receptora: stanu niskiego powinowactwa oraz wysokiego powinowactwa (12). W obecności GTP widoczny jest stan niskiego powinowactwa, wówczas receptor nie jest sprzężony z białkiem G.

W technice *in vitro*, przy nieobecności nukleotydów guaninowych uwidacznia się stan drugi (wysokiego powinowactwa) natomiast w warunkach *in vivo* receptory znajdują się w większości w stanie powinowactwa niskiego. Obecność nukleotydów guaninowych skutecznie eliminuje bowiem możliwość wystąpienia stanu wysokiego powinowactwa (42). W badaniach *in vivo* uwidacznia się zatem wiązanie dopaminy do receptorów pozostających w stanie powinowactwa niskiego, ponieważ w komórkach zapasy nukleotydów guaninowych są wystarczające (44). W badaniach *in vivo* metodami obrazowania (PET, SPECT) wiązanie leków neuroleptycznych będzie z oczywistych względów duże w tych obszarach, w których dopamina zajmuje mniejszą liczbę receptorów. Trudno też jednoznacznie odnieść rezultaty uzyskane tymi metodami, odzwierciedlające zajęcie receptorów dopaminergicznych z efektywnością przeciwpsychotyczną leku, która ma wynikać z antagonizowania działania dopaminy.

### **Leki neuroleptyczne jako odwrotni agoniści receptora $D_2$**

Nowsze badania na klonowanych receptorach wskazują ponadto, że leki neuroleptyczne są raczej odwrotnymi agonistami (a więc działają odwrotnie niż dopamina) niż antagonistami receptorów dopaminergicznych. Za takimi właściwościami najbardziej przekonująco przemawiają efekty komórkowe związane z działaniem na rekombinowane receptory  $D_2$ , których ekspresję uzyskano na liniach komórkowych *in vitro*, a więc działania nie wynikające z konkurencji z dopaminą (44). Ponadto, działanie behawioralne wielu neuroleptyków obserwowano u zwierząt nawet po podaniu 6-hydroksydopaminy, która uszkadza neurony dopaminergiczne, co również wskazuje na działania niezależne od neurotransmisji dopaminergicznej (44). Jest zatem możliwe, że charakterystyczna „up-regulacja” receptorów  $D_2$  pod wpływem neuroleptyków, związana jest nie tyle z blokadą receptora ile z odwrotnym działaniem agonistycznym.

### **Sensytyzacja a mechanizm psychoz. Znaczenie receptora $D_3$**

Charakterystyczną cechą środków psychostymulujących, takich jak amfetamina i kokaina, a także wielu agonistów dopaminergicznych, jest zdolność wywoływania sensytyzacji. Polega na stopniowym narastaniu odpowiedzi behawioralnych, np. aktywności ruchowej a także niektórych neurochemicznych (np. uwalnianie dopaminy z neuronów).

Cechą sensytyzacji jest jej niezwykła trwałość, dotyczy ona także symptomów psychotycznych. Sensytyzacja odgrywa, jak się obecnie uważa, bardzo dużą rolę w patomechanizmie takich patologii jak schizofrenia, choroba Huntingtona, zespół Gillesa de la Tourette'a czy uzależnienia lekowe. Mechanizm sensytyzacji został poznany tylko fragmentarycznie i wydaje się wynikać głównie ze zmian adaptacyjnych w neuronach i receptorach dopaminergicznych.

Przejawy nadczynności neurotransmisji dopaminergicznej w schizofrenii mogą być związane z procesem sensytyzacji. Na uwagę zasługuje na przykład nasilone działanie amfetaminy na uwalnianie dopaminy w prądkowiu osób chorych na schizofrenię podczas silnych epizodów choroby, lecz nie w stanie stabilizacji klinicznej. Udowodniono również, że wiązanie DA z receptorem  $D_2$  rośnie w schizofrenii (1).

Dotychczas ze zjawiskiem sensytyzacji łączono przede wszystkim receptor  $D_2$ , nowsze badania zwracają jednak uwagę na podtyp  $D_3$ . Jest to receptor mający spośród wszystkich podtypów najwyższe powinowactwo do dopaminy. Na przykład stała wiązania  $K_i$  (nM) dopaminy ze sklonowanymi receptorami ludzkimi w stanie niskiego powinowactwa wynosi:  $D_2 = 2000$ ,  $D_1 = 2300$ ,  $D_4 = 450$  i  $D_3 = 30$  (43, 44). Lokalizacja receptora  $D_3$  w mózgu jest dość ograniczona i dotyczy szczególnie struktur limbiczno-korowych, takich jak jądro półleżące (*nucleus accumbens*), guzki węchowe i wyspa Calleja (obszar położony brzusznie do *nucleus accumbens*). W tym ostatnim obszarze wykryto przeciwstawny wpływ receptorów  $D_3$  i  $D_2$  na ekspresję genu *c-fos* (którego produktem jest białko *c-fos*, składnik jednego z ważnych czynników transkrypcyjnych).

Generalnie, aktywacja receptora  $D_3$  wywołuje przeciwstawne efekty niż pobudzenie receptora  $D_2$ : u zwierząt laboratoryjnych agoniści  $D_3$  (np. 7-OH-DPAT lub PD 128907) hamują aktywność motoryczną (choć po części działania niektórych mniej selektywnych agonistów wynikać mogą z wpływu na presynaptyczny receptor  $D_2$ ). Antagoniści  $D_3$  (np. U19194A) wpływają natomiast stymulująco na aktywność zwierząt (33). Ze względu na szczególnie duże powinowactwo dopaminy do receptora  $D_3$ , receptor ten ulega najszybciej i najsilniej zmianom adaptacyjnym pod wpływem dopaminy. Desensytyzacja, która jest w rzeczywistości tolerancją na agonistę receptora  $D_3$ , prowadzi do względnej przewagi receptorów  $D_1$  i  $D_2$  i dobrze znanych objawów sensytyzacji polegającej na nasileniu aktywujących działań tych receptorów. Dochodzi do upośledzenia „kontrolnej” funkcji receptora  $D_3$  i przewagi pobudzeń płynących z pozostałych wspomnianych receptorów (33). W świetle wspomnianych faktów sensytyzacja jest niczym innym, jak przejawem tolerancji rozwijającej się w receptorach  $D_3$ .

Redukcja funkcji receptora  $D_3$  ma oczywiście poważne konsekwencje behawioralne wynikające z rozwoju sensytyzacji. Proces ten może mieć znaczenie w patomechanizmie wielu zaburzeń psychicznych. Przemawiają za tym wyniki niektórych doświadczeń na zwierzętach a także badań klinicznych. Warto podkreślić, że stres w okresie neurorozwojowym, a także doświadczalne uszkodzenie hipokampa prowadzą do stałego nasilenia aktywności układu dopaminergicznego w dorosłym życiu zwierząt. Jednocześnie zaobserwowano obniżenie liczby receptorów  $D_3$  w jądrze półleżącym przegrody i korze przedczołowej co nasuwa

przypuszczenie, że struktury te odgrywają ważną rolę w mechanizmie sensytyzacji (52). Również długotrwałe obniżenie liczby receptorów  $D_3$  w jądrze półleżącym stwierdzano po przewlekłym podaniu kokainy i amfetaminy. Z kolei podobne zjawisko pojawiające się w obrębie brzusznej nakrywki śródmózgowia (*ventral tegmental area*) zawierającej ciała neuronów dopaminergicznego układu mezo-limbicznego ma charakter krótkotrwały. Szczególną wagę mają jednak obserwacje wskazujące na obniżenie poziomu mRNA kodującego receptor  $D_3$  w korze czołowej osób chorych na schizofrenię (33).

Biorąc pod uwagę, że upośledzenie funkcji receptora  $D_3$  prowadzi do rozwoju sensytyzacji i procesów patologicznych z nią związanych, agoniści  $D_3$  mogą być potencjalnymi lekami, także przeciwpsychotycznymi. Niedawno wykazano, że preferencyjny agonista  $D_3$  pramipeksol, podany łącznie z neuroleptykiem klasycznym, haloperidolem, powodował wyraźną poprawę wyników leczenia schizofrenii (29). Teoretycznie, zastosowanie mogłyby znaleźć związki będące selektywnymi agonistami tego receptora, takie jak (+)-PD128907.

### Neuroleptyki typowe i atypowe: istota różnicy między grupami

Pojęcie atypowości leków przeciwpsychotycznych, jak wspomniano, nie jest ściśle i budzi wiele kontrowersji. Atypowość interpretować można w kategoriach określonych cech farmakologicznych, jak też właściwości klinicznych. Leki klasyczne nie tworzą grupy jednorodnej i są wśród nich lepsze i gorsze pod względem stosunku ryzyko/korzyść (27). Najbardziej rygorystyczne kryterium atypowości dotyczy braku niepożądanych działań pozapiramidowych, które jednak w praktyce spełnia tylko niewiele leków, np. klozapina. Inne kryteria to skuteczność wobec symptomów negatywnych choroby i skuteczność w wypadku oporności na leki klasyczne. Problem w klasyfikacji stanowi fakt, że leki tradycyjne nie były właściwie określane współczesnymi technikami co może nasuwać przypuszczenia, że wśród nich wiele może także mieć cechy atypowości.

Leki atypowe działają na objawy wytwórcze podobnie jak leki klasyczne, jeśli podane są w odpowiednich, ekwiwalentnych dawkach, chociaż niektóre badania wykazują szczególną skuteczność olanzapiny i risperidonu (16, 27). Przewaga leków atypowych nad klasycznymi w zakresie działań na objawy negatywne jest także niewielka, przy czym znowu pod tym względem szczególnie korzystnie przedstawia się działanie olanzapiny i risperidonu (16). Wydaje się, że największą zaletą leków atypowych jest ich dobre tolerowanie, zapewniające lepszą niż w wypadku wielu leków klasycznych, współpracę pacjenta z lekarzem. Stąd wynika też w dużej mierze ich wartość terapeutyczna.

### Specyfika neuroanatomiczna a cechy atypowości neuroleptyków

Doświadczenia na zwierzętach (*ex vivo* na szczurach otrzymujących leki) wykazały, że klozapina i inne atypowe neuroleptyki zwiększają na ogół obrót DA w limbice silniej niż w striatum podczas gdy leki tradycyjne działają podobnie

w obu strukturach (51). Wykazano też, że leki atypowe nasilają uwalnianie DA (metodą mikrodializy *in vivo*) w *nucleus accumbens* i korze czołowej podczas gdy tradycyjne (np. haloperidol) wywołują taki efekt także w strukturach grzbietowego prążkowie. Tradycyjne i atypowe neuroleptyki nasilają aktywność bioelektryczną obszaru A9 i A10, chroniczne podanie leków tradycyjnych prowadzi do hamowania aktywności tych struktur w wyniku bloku depolaryzacyjnego, podczas gdy leki atypowe (klozapina, sertindol, kwetiapina, olanzapina) nie wywołują takiego bloku w obszarze A10 (27). Także badanie ekspresji białka *c-fos* (produktu genu odpowiedzi natychmiastowej) wskazuje, że leki atypowe nasilają ją głównie w obszarach limbiczno-korowych i środkowo-grzbietowej części wzgórza podczas gdy leki klasyczne – także w grzbietowym prążkowie (34).

W kategoriach behawioralnych na modelach zwierzęcych, najbardziej typową cechą neuroleptyków atypowych jest wyraźne, szerokie oddzielenie krzywych dawka/efekt dotyczących efektywności przeciwpsychotycznej i działania pozapiramidowego. W badaniach na zwierzętach przejawia się to układem krzywych „dawka-efekt” obrazujących działanie kataleptogenne i antagonizowanie aktywności motorycznej po apomorfynie. Istnieje zatem rozszczepienie charakterystycznych działań „limbicznych” i „pozapiramidowych”, chociaż wiadomo, że efekt neuroleptyczny nie może być całkowicie odseparowany, w sensie absolutnej niezależności od dawki, od działań pozapiramidowych.

### Rola receptorów dopaminergicznych w działaniu atypowych neuroleptyków

Jeśli chodzi o objawy wytwórcze, to wiadomo, że wiązanie leku z receptorem  $D_2$  jest najprawdopodobniej skorelowane pozytywnie z efektywnością terapeutyczną leku (3, 37, 38). Próbowano także wiązać cechy atypowości z powinowactwem do innych receptorów dopaminergicznych. Nie potwierdziła się koncepcja o znaczeniu blokady receptora  $D_1$  a raczej proporcji blokady  $D_1/D_2$ . Lek atypowy, klozapina ma podobne powinowactwo do obu podtypów, jednak z drugiej strony wiadomo, że duże powinowactwo do  $D_1$ , zbliżone do powinowactwa do receptora  $D_2$  ma np. też lek „klasyczny”, flupentiksol i że selektywni antagoniści receptorów  $D_1$  lub  $D_5$  nie mają właściwości neuroleptycznych. Nie sprawdziła się też hipoteza o znaczeniu receptora  $D_4$  w profilu atypowości. Podkreśla się, że klozapina ma (co zresztą nie jest takie pewne w świetle nowszych badań, patrz np. 44) duże powinowactwo do tego podtypu receptora (36), jednak selektywny antagonista  $D_4$  fananseryna nie wykazuje właściwości neuroleptycznych a firma MSD przerwała badania nad tym typem preparatów. Trwają też prace nad rolą receptora  $D_3$  w działaniu leków atypowych.

Badania SPECT i PET potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia, że receptor  $D_4$  nie odgrywa większej roli w działaniu leków przeciwpsychotycznych. Większe znaczenie może mieć natomiast stopień zajęcia określonej grupy receptorów przez lek atypowy i „klasyczny”. Wiele badań wskazuje, że nowsze, atypowe leki zajmują mniej receptorów  $D_2$  i  $D_3$  niż leki klasyczne (44). Farde i wsp. (11)

wykazali w badaniach PET, że leki typowe zajmują ok. 70–89 % receptorów  $D_2$  podczas gdy klozapina 38–65%. Z kolei klozapina zajmuje ok. 40% receptorów  $D_1$  oraz ok. 80% korowych receptorów 5-HT<sub>2</sub> (36).

Różnica między atypowymi i klasycznymi lekami neuroleptycznymi może też mieć związek z odmiennym działaniem na różne struktury mózgu. Podkreśla się różnice w działaniu na korę czołową i przedczołową oraz na struktury mezolimbiczne w porównaniu z działaniem na jądra podstawy mózgu. W badaniach SPECT i PET wykazano ponadto, że leki atypowe takie jak olanzapina, kwetiapina, serindol zajmują więcej receptorów w korze skroniowej niż w prążkowiu, natomiast w wypadku leków klasycznych różnic takich nie stwierdzono (25, 26).

### **Atypowość neuroleptyków: różnice ilościowe czy jakościowe?**

Szereg leków przeciwpsychotycznych, takich jak klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon, określa się często jako „atypowe”, kontrastując je z innymi, „typowymi”. Nie ma jednak powszechnej zgody, czy jest to różnica ilościowa czy jakościowa (13, 47). Jedną z podstawowych różnic pomiędzy tymi kategoriami leków, to brak silnych działań pozapiramidowych leków atypowych, inne to skuteczność w przypadkach oporności na leki „klasyczne” oraz wpływ na objawy negatywne choroby. Przyjmuje się, że działanie przeciwpsychotyczne leków następuje poprzez receptory  $D_2$  i  $D_3$  w strukturach limbicznych, a działania pozapiramidowe – poprzez receptory  $D_2$  w prążkowiu (jest ich tam najwięcej). Można zatem przyjąć, że cecha atypowości wynika z działania na receptory  $D_2$  poza układem prążkowie, np. w korze i limbice. Możliwe jest także, że w grę wchodzi działanie dodatkowe niwelujące efekty z prążkowie, np. działanie na receptor 5-HT<sub>2A</sub> (32, 44).

Niektóre, dobrze jak się wydaje, udokumentowane dane, wskazują, że wspomniana wyżej cecha atypowości, polegająca na mniejszym działaniu pozapiramidowym wynika z odmiennego działania na układ mezokortykalny i układ nigrostriatalny. Efekt leku blokującego receptor zależy od stosunku  $A/Ka$ , gdzie  $A$  = stężenie leku w synapsie, a  $Ka$  = stała dysocjacji. Ostatnio sugeruje się, że leki atypowe mają właściwe im cechy dlatego, że słabiej konkurują z dopaminą w obrębie synapsy (39). Interpretacja ta jest jednak trudna do podtrzymania z wielu powodów, w tym także ze względu na różne przenikanie leków neuroleptycznych do ośrodkowego układu nerwowego i wynikające z tego odmiennie stężenia leków w mózgu.

Względność pojęcia „atypowości” mogą ilustrować poniższe fakty. Leki klasyczne zajmują ok. 70% receptorów  $D_2$  lub więcej, gdy zajęcie przekroczy 80% pojawiają się objawy pozapiramidowe (11, 18). Optymalnie terapeutycznie dawki klozapiny zajmują 50–60% tych receptorów, a więc zdecydowanie mniej niż zwykle stosowane dawki leków klasycznych (choć wciąż brakuje dobrych, kontrolowanych badań jednoznacznie ustalających te różnice). Badania z dekanatem haloperidolu (28) podawanym w małych dawkach wykazały niespodziewanie zajęcie tylko 50% receptorów  $D_2$  przy braku działań pozapiramidowych (!). Stwier-



dzono też, że haloperidol podawany w mniejszych, lecz wciąż jeszcze skutecznych dawkach (1–1,25 mg/dz) nie wywołuje na ogół objawów pozapiramidowych a zajęcie receptorów waha się w granicach 39–87% (16, 17). Przedział bezpieczny terapeutyczny jest zatem wąski. Wygląda więc na to, że przynajmniej w niektórych sytuacjach, haloperidol podawany jest w dawkach zbyt dużych. W małych dawkach haloperidol zachowuje się bowiem jako „atypowy” (?) przynajmniej w odniesieniu do objawów pozapiramidowych. Można sądzić, że leki o dużym powinowactwie  $D_2$  są stosowane generalnie w dawkach zbyt dużych, czyli w zbyt dużym stosunku A/Ka (44). Warto dodać, że w większości, leki atypowe stosowane w dawkach dużych także wywołują objawy pozapiramidowe. Różnica między atypowością a „typowością” pod wieloma względami może być zatem tylko ilościowa.

Jeszcze jeden aspekt działania neuroleptyków wymaga uwagi. Jeśli stężenie DA w synapsach prążkowania jest dostatecznie duże to neuroleptyk trudniej wywoła objawy pozapiramidowe niż wtedy, w gdy dostęp DA do receptorów jest niewielki. Jest możliwe, że podczas dłuższego podawania haloperidolu maleje uwalnianie DA (hamowanie presynaptyczne wskutek depolaryzacji zakończeń aksonu) co pogłębia upośledzony dostęp DA do receptora i sprzyja silnym objawom pozapiramidowym. Ponadto haloperidol bardzo dobrze przenika do oun i uzyskuje podobne stężenie w oun jak np. lek o słabym powinowactwie do  $D_2$ , tiorydazyna, podawany przecież w znacznie większej dawce (!).

### **Małe powinowactwo i szybka dysocjacja od receptora $D_2$ : główne cechy leków atypowych?**

Z powyższych rozważań wynika, że przy analizie działania neuroleptyku powinna być uwzględniona kinetyka dopaminy w synapsie. Poziom DA w synapsie nie jest stały, zmienia się zależnie od aktywności neuronu, a ta zależy od sytuacji, np. sygnałów z otoczenia. W sytuacji, gdy np. stężenie dopaminy wzrośnie zmienia się dysocjacja neuroleptyku w kierunku formowania nowego *equilibrium*. Leki o niskiej wartości  $K_d$  mają niski stopień dysocjacji, leki o wysokim  $K_d$  – szybciej i silniej dysocjują od receptora. Tak więc leki atypowe takie jak kłozapina czy kwetiapina, które charakteryzuje małe powinowactwo receptorowe, wykazują szybki stopień dysocjacji od receptora, co oznacza, że dostęp dopaminy do receptora nie będzie w pełni zablokowany. Z kolei lek klasyczny, haloperidol nie dysocjuje szybko od receptora i akces dopaminy do receptora będzie oczywiście zablokowany skuteczniej (16, 44). Działania fizjologiczne dopaminy związane są z fazowymi zmianami (nasileniem) neurotransmisji dopaminergicznej, jest zatem oczywiste, że leki o szybszym współczynniku dysocjacji ( $k_{off}$ ) od receptora  $D_2$  będą słabiej konkurowały z neuroprzekaznikiem, a tym samym – powodowały mniej zaburzeń wywołanych silną blokadą tej neurotransmisji, a więc objawów pozapiramidowych, zaburzeń poznawczych i hormonalnych. Zarazem mogą sprzyjać polepszeniu zaburzeń związanych z objawami negatywnymi, przynajmniej wtórnymi (16).

Stężenie dopaminy w synapsach prążkowiec jest wyższe niż w korze (44). W tej sytuacji predysponowane do silniejszej blokady funkcji  $D_2$  w prążkowiec są leki klasyczne o dużym powinowactwie receptorowym i wolnej dysocjacji od receptora. Leki atypowe (klozapina, kwetiapina) są mniej efektywne w konkurencji z dużym naporem dopaminy. Inaczej wygląda sprawa w korze, gdzie powinowactwo (słabe) leków atypowych jest wystarczające.

Trzeba na zakończenie dodać, że atypowość niektórych nowszych neuroleptyków jest dyskusyjna. Dotyczy to np. risperidonu, który wpływa na poziom prolaktyny, silniej nawet niżby to wynikało ze stopnia zajęcia receptorów  $D_2$  (Remington i Kapur, 2001). Risperidon w większych dawkach wywołuje także wyraźne objawy pozapiramidowe. Różni się pod tym względem od innych atypowych leków, takich jak kwetiapina, sertindol i olanzapina (która jednak w dawkach 20–30 mg/dz może związać 60–80% receptorów  $D_2$  i wywołać objawy pozapiramidowe), a szczególnie od klozapiny, praktycznie takich działań niemal zupełnie pozbawionej nawet w dużych dawkach (27, 32).

Podsumowując te rozważania należy więc stwierdzić, że zdaniem niektórych autorów, atypowość neuroleptyku polegać ma głównie na szybszej dysocjacji od receptora  $D_2$  (27, 32, 44) co może mieć szczególnie znaczenie wobec różnicy w charakterze neurotransmisji dopaminergicznej w prążkowiec, korze czołowej i strukturach limbicznych. W konkurencji z dopaminą w prążkowiec najskuteczniejsze są leki klasyczne, które mają duże powinowactwo i powoli dysocjują od receptora. One zatem wywołują najwięcej objawów pozapiramidowych. Inaczej ma się sprawa w korze i strukturach limbicznych, gdzie leki atypowe wystarczająco (dla wywołania pożądaných objawów klinicznych) skutecznie konkurują z dopaminą w synapsie. Ten punkt widzenia, jakkolwiek atrakcyjny, nie wyjaśnia jednak chyba wszystkich aspektów działania leków atypowych. Łączy jednak w sugestywny i elegancki sposób dwa zasadnicze spojrzenia na naturę atypowości – receptorowe i neuroanatomiczne.

Mniejsze powinowactwo i szybsza dysocjacja od receptora  $D_2$  wyjaśnia być może takie cechy atypowości jak mniejsze nasilenie objawów pozapiramidowych i słabszy wpływ na prolaktynę czy nawet skuteczność wobec objawów negatywnych.

Tabela 1. Procent zajęcia receptorów przez leki neuroleptyczne (cały mózg) (wg Strange 44, zmodyfikowane)

Lek	Receptory		
	D2	D3	D4
Chlorpromazyna	78	62	17
Haloperidol	85	52	57
Sulpiryd	78	53	1
Klozapina	38–63	42	73
Olanzapina	48–89	55	80
Kwetiapina	51	24	88
Rakloprid	80	69	0.2

Nie wyjaśnia jednak skuteczności w przypadkach oporności na neuroleptyki klasyczne. Warto dodać, że kłozapina może być skuteczna nawet w wypadkach oporności na olanzapinę, z którą przecież dzieli wiele cech w zakresie działania na różne typy receptorów (16, 32). Ciekawe, że u pacjentów opornych na neuroleptyki wykazano podobny stopień zajęcia receptorów  $D_2$  jak u pacjentów wrażliwych na leki (16). Skłania to do przyjęcia nowej strategii badania problemu oporności.

## Atypowe leki neuroleptyczne a układ serotonergiczny

### *Działanie antagonistyczne na receptor 5-HT<sub>2</sub>*

Zagadnienie udziału układu 5-HT w działaniu leków przeciwpsychotycznych nawiązuje do dawnych koncepcji serotonergicznych schizofrenii. Układ 5-HT jest niezwykle heterogenny pod względem liczby i funkcji receptorów, spośród których szczególne znaczenie w omawianym zagadnieniu mogą mieć receptory typu 5-HT<sub>2</sub> (a szczególnie podtyp 5-HT<sub>2A</sub>) oraz receptory podtypu 5-HT<sub>1A</sub>. Warto wspomnieć, że LSD-25 wiąże się z receptorem 5-HT<sub>2A</sub> („receptor LSD”), co potwierdza rolę tych receptorów w reakcjach psychotycznych. Jedną z częściej dyskutowanych hipotez zakłada, że atypowość, a szczególnie redukcja działań pozapiramidowych oraz skuteczność wobec objawów negatywnych mogą wiązać się z blokadą receptorów typu 5-HT<sub>2</sub>. Chodzi jednak nie tyle o selektywność działania leków atypowych na receptory 5-HT<sub>2</sub> lecz o ich interakcję z układem dopaminergicznym. Wiele klasycznych neuroleptyków, np. chlorpromazyna, flupentiksol, także wiąże się z tym receptorem (24, 26, 27), nie jest to więc charakterystyczna cecha leków nowej generacji. Zasadniczy problem polega na stosunku blokady 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>. W wypadku np. zotepiny i kłozapiny (starszych leków atypowych) czy nowszego, risperidonu, blokada 5-HT<sub>2</sub> przeważa nad blokadą D<sub>2</sub> lub jest podobnie silna. Stosunek powinowactwa 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> jest największy dla ziprasidonu (ok. 11), nieco mniejszy (ok. 7) dla risperidonu i kłozapiny (ponad 5), niski natomiast dla haloperidolu (0.016) (wg 45). Znaczenie roli 5-HT<sub>2</sub> potwierdzają częściowo badania nad działaniem ritanseryny (antagonisty 5-HT<sub>2</sub>), która (są też negatywne wyniki) osłabia niepożądane działania pozapiramidowe neuroleptyków, jednak podobnie jak inni antagoniści 5-HT<sub>2</sub> (np. MDL100907) nie działa wobec objawów negatywnych. Samo działanie na receptor 5-HT<sub>2A</sub> jest więc niewystarczające i konieczne jest pewne optymalne równoległe działanie na receptor D<sub>2</sub>, a więc cecha, jaką wykazują wszystkie, w tym także atypowe, neuroleptyki (26, 27). Należy dodać, że agonista receptorów 5HT<sub>2A</sub> i 5HT<sub>1B</sub>, m-CPP (metabolit trazodonu) nasila objawy psychotyczne u chorych na schizofrenię, nie wywołuje jednak takich objawów u osób zdrowych (20).

Znaczenie blokady receptorów 5-HT<sub>2</sub>, a szczególnie omawianego podtypu 5-HT<sub>2A</sub>, w atypowości neuroleptyków pozostaje wciąż niezbyt jasne, a przez niektórych autorów jest wręcz kwestionowane. Podnoszą oni fakt, że amisulpiryd wykazuje wiele cech „atypowości” nie mając zarazem znaczącego powinowactwa

do receptora 5-HT<sub>2A</sub>, oraz że wiele leków klasycznych czyli „typowych” (chlorpromazyna, loksapina) ma duże powinowactwo do tego receptora (16). Wreszcie, jak wspomniano wyżej selektywni antagoniści 5-HT<sub>2</sub>, np. MDL 100907 i fananseryna pozbawione są właściwości przeciwpowpsychotycznych. Nie znaczy to jednak, że obecność blokady tego receptora nie przynosi pewnych korzyści, oczywiście przy jednoczesnej obecności wystarczająco zaznaczonej blokady receptorów D<sub>2</sub>.

Reasumując, w świetle obecnej wiedzy można sądzić, że znaczenie dla cech „atypowości” ma łączny efekt blokady receptorów 5-HT<sub>2</sub> oraz D<sub>2</sub> przy czym blokada 5-HT<sub>2</sub> może dotyczyć głównie kory, a D<sub>2</sub> – struktur limbiki (8). Podkreśla się, że blokada korowych receptorów 5-HT<sub>2</sub> nasila uwalnianie dopaminy w tym obszarze, co wskutek interakcji z innymi neuronami (w tym GABA i glutaminianergicznymi) polepsza funkcje poznawcze i znosi objawy negatywne. Poprawa funkcji kory czołowej może wynikać z normalizacji działania neuronów zstępujących glutamatergicznych i GABA-ergicznymi. Z kolei blokada D<sub>2</sub> w limbice przeciwdziała objawom wytwórczym a blokada 5-HT<sub>2</sub> osłabia pozapiramidowy efekt blokady striatalnych receptorów D<sub>2</sub> (10).

### **Odwrotni agoniści 5-HT<sub>2A</sub> jako leki przeciwpowpsychotyczne**

Ostatnio podkreśla się, że w działaniu przeciwpowpsychotycznym znaczenie ma odwrotny agonizm w odniesieniu do receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Taki punkt widzenia jest zgodny ze znanymi powpsychotycznymi właściwościami agonistów niektórych podtypów receptorów 5-HT<sub>2</sub>. Niemal wszystkie neuroleptyki okazały się odwrotnymi agonistami receptora 5-HT<sub>2A</sub>, a w modelach zwierzęcych wykryto korelację między siłą odwrotnego agonizmu a działaniem przeciwpowpsychotycznym. Korelacji takiej nie znaleziono natomiast w odniesieniu do receptorów 5-HT<sub>2C</sub> (50). Sugeruje się nawet, że leki mające wyłącznie cechę odwrotnych agonistów, pozbawione działania antagonistycznego na receptor D<sub>2</sub>, np. badany obecnie związek AC-90179, mogą posiadać właściwości przeciwpowpsychotyczne i zarazem nie wywoływać objawów pozapiramidowych. Ta interesująca koncepcja wymaga jednak weryfikacji doświadczalnej.

### **Działanie na receptory 5-HT<sub>1</sub>**

Niektóre leki neuroleptyczne wykazują, poza działaniem na receptory 5-HT<sub>2</sub>, także znaczne powinowactwo do grupy receptorów 5HT<sub>1</sub>. Szczególnie zainteresowanie wzbudza pochodna benzotiazolopiperazyny, ziprasidon. Poza powinowactwem do receptora 5-HT<sub>2A</sub> i receptora D<sub>2</sub> oraz adrenergicznego alfa-1 (jako antagonistą), wykazuje działanie agonistyczne na receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Hamuje też wychwyty neuronalny (*uptake*) noradrenaliny i 5-HT. Warto zauważyć, że ziprasidon ma bardzo dużą, jeśli nie największą wartość stosunku powinowactwa 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> (45). Poza wspomnianym agonistycznym działaniem na receptor 5-HT<sub>1A</sub> jest antagonistą receptorów 5-HT<sub>1D</sub> oraz 5-HT<sub>2C</sub> (45).

Z działaniem leku na receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  niektórzy autorzy wiążą cechy atypowości. Warto zauważyć, że pod wieloma względami blokada receptorów  $5\text{-HT}_{2A}$  wywołuje podobne efekty jak pobudzenie receptora  $5\text{-HT}_{1A}$ . Dotyczy to także kierunku interakcji z dopaminą: wykazano np., że agoniści  $5\text{-HT}_{1A}$  (podobnie jak antagoniści  $5\text{-HT}_2$ ) hamują katalepsje po neuroleptykach u szczurów. Sugeruje to, że agonizm  $5\text{-HT}_{1A}$  (obok wpływu antagonistycznego na receptory  $5\text{-HT}_2$ ) może decydować przynajmniej o redukcji działań pozapiramidowych ziprasidonu. Inne wspomniane wyżej działania na neuroprzeżywalność, mogą wyjaśniać przeciwdepresyjne i anksjolityczne właściwości leku (45).

### **Glutaminergiczne koncepcje schizofrenii i wynikające z nich próby farmakoterapii**

Hipotezy wiążące mechanizm psychoz z neurotransmisją glutaminergiczną wynikają ze znanego podobieństwa wielu objawów schizofrenii z zaburzeniami psychicznymi obserwowanymi po ketaminie i fencyklidynie, które są niekompetywnymi antagonistami receptora NMDA. Wywoływane przez nie zaburzenia dotyczą zarówno objawów wytwórczych, jak i negatywnych oraz dysfunkcji procesów poznawczych (19, 21). Wiele wyników klinicznych i laboratoryjnych wskazuje na dysfunkcje układu glutaminergicznego w schizofrenii. Podkreśla się, że leki neuroleptyczne należące do grupy atypowych np. kłozapina, olanzapina, risperidon hamują efekty behawioralne antagonistów receptora glutaminergicznego NMDA dizocilpiny (MK801) czy ketaminy oraz efekty amfetaminy, takie, jak pobudzenie ruchowe i osłabienie procesu bramkowania sensomotorycznego (patrz dalej). Z tego względu proponowano próby leczenia schizofrenii przy pomocy środków nasilających przekazywanie glutaminergiczne. Nieliczne próby kliniczne (budzące chyba wątpliwości etyczne) sugerowały korzystny wpływ glicyny (pozytywnego modulatora receptora glutaminergicznego NMDA) oraz D-cykloseryny (częściowego agonisty NMDA) na objawy negatywne a także osłabianie przez te związki psychotycznego działania ketaminy u zdrowych ochotników (patrz 19).

Diametralnie odmienną koncepcję wysuwają zwolennicy hiperglutaminergicznej koncepcji schizofrenii, postulującej rolę neurotoksycznego działania aminokwasów pobudzających w patomechanizmie choroby. U części chorych zmarłych na schizofrenię wykrywano zwiększone stężenie glicyny w mózgu. W badaniach laboratoryjnych wykazano z kolei, że szczury zrodzone z matek karmionych dietą bogatą w glicynę i dalej karmionych taką dietą po urodzeniu, mają podwyższony poziom glicyny w mózgu oraz wykazują cechy behawioralne sugerujące modelowe zaburzenia typu psychotycznego (np. osłabione hamowanie przed sygnałowe). Zwolennicy wspomnianej koncepcji zachęcają do prób podawania środków hamujących uwalnianie kwasu glutaminowego, np. lamotriginy czy agonistów metabotropowego receptora glutaminergicznego typu II/III. Rolę układu glutaminergicznego w schizofrenii i w działaniu neuroleptyków omówiłem dokładniej w innym artykule (19).

## Zjawiska hamowania i habituacji, a schizofrenia: modele laboratoryjne w badaniu działania neuroleptyków

### *Hamowanie późne (latent inhibition)*

Hamowanie późne (*latent inhibition*, LI) pozwala na mierzenie zdolności pomijania nieistotnych (mało znaczących) sygnałów (2, 22). Jest dobrym modelem oceny zaburzeń poznawczych, charakterystycznych dla psychoz schizofrenicznych (15). Polega na tym, że zwierzęta są eksponowane na bodziec warunkowy (CS) przed sesjami warunkowania, w którym ten CS jest używany. W badaniach na zwierzętach środki psychostymulujące (np. amfetamina) blokują LI, podczas gdy neuroleptyki nasilają LI. Dotyczy to zarówno nietypowych (chloropromazyna, flufenazyna, haloperidol) jak i nietypowych (klozapina, remoksyprid) leków przeciwpsychotycznych, ale także takich leków, jak ondansetron (2). Badania kliniczne potwierdzają znaczenie LI, hamowanie to jest wyraźnie upośledzone w schizofrenii (5).

Neuroleptyki klasyczne nasilają LI w fazie warunkowania, efekt ten zależy od blokady receptora  $D_2$  (30), jednak leki blokujące receptor 5-HT<sub>2</sub> działają też w fazie preekspozycji na CS i blokada receptora 5-HT<sub>2</sub> osłabia LI (2). Wyjaśnia to „dziwne” (brak nasilania LI w dawce 0.5 mg/kg) działanie risperidonu, silnego antagonisty receptora 5-HT<sub>2</sub>. Stosunek wiązania 5-HT<sub>2</sub> /  $D_2$  maleje wraz ze wzrostem dawki atypowych neuroleptyków, większe dawki risperidonu (1–2 mg/kg) mogą zatem wykazywać nasilający wpływ na LI (2)

### *Hamowanie przed sygnałowe (prepulse inhibition)*

Chorzy na schizofrenię wykazują deficyt procesu bramkowania sensomotorycznego (*prepulse inhibition*). Dowodzi to uszkodzenia mechanizmu filtracji sygnałów, co przejawia się różnymi objawami zaburzeń uwagi i percepcji, gdzie chaos informacyjny dociera do ośrodków korowych i do świadomości (14, 23). Zaburzenia brakowania występują też w innych schorzeniach – w płasawicy Huntingtona, w zespole Tourette’a oraz w zespole obsesyjno-kompulsyjnym (OCD) (14).

Istnieją laboratoryjne, zwierzęce modele tego zaburzenia. Hamowanie przed-sygnałowe (*prepulse inhibition*, PPI) to model zwierzęcy odzwierciedlający zjawisko uszkodzenia procesu bramkowania sensomotorycznego, prowadzącego do przeładowania informacjami sensorycznymi oraz do fragmentacji procesów poznawczych. Tego typu zaburzenia są charakterystyczne dla schizofrenii, próby ich modelowania mają zatem znaczenie w poznaniu natury samej choroby, jak też możliwości jej leczenia. Zjawisko PPI jest znoszone przez amfetaminę i pokrewne środki psychomimetyczne, a także przez „schizomimetyki” typu fencyklidyny czy antagonistę receptora NMDA, dizocilpinę. Z kolei leki neuroleptyczne nasilają PPI i znoszą działania poprzednio wspomnianych środków. Warto dodać, że w świetle najnowszych doświadczeń (35) zjawisko hamowania przed-sygnałowego przez dizocilpinę podlega sensytyzacji, tzn. kolejne dawki

antagonisty NMDA wywołują coraz silniejszy deficyt tego procesu. Przybliża to jeszcze bardziej ten model zwierzęcy do niektórych cech schizofrenii związanych z pogorszeniem przebiegu choroby.

### Uwagi końcowe

Pomimo niewątpliwego postępu w badaniach nad schizofrenią i lekami neuroleptycznymi, nie widać jak dotąd zadawalającej alternatywy dla teorii wiążących neurotransmisję dopaminergiczną, a szczególnie receptor  $D_2$  z patomechanizmem psychozy i efektywnością leków przeciwpsychotycznych. Teoria ta została w pewnej mierze zmodyfikowana i rozszerzona o interakcje z innymi układami przekąźnikowymi, jej trzon pozostał jednak niezmienny. Interesujące są badania, w których wykazano, że neuroleptyki mogą działać nie tylko jako antagoniści, lecz także jako odwrotni agoniści receptora  $D_2$ . Otwiera to ciekawe możliwości interpretacyjne. Nowością lat ostatnich jest zwrócenie uwagi na odmienne i specyficzne podłoże objawów negatywnych, z czego wynikają określone konsekwencje terapeutyczne. Interesujące są też koncepcje neurorozwojowe i powiązane z nimi badania nad rolą przekąźnictwa glutaminianergicznego. W zakresie farmakoterapii, nastąpił, jak się wydaje, pewien postęp związany z rozwojem leków atypowych. Okazał się on chyba jednak, na przekór początkowemu entuzjazmowi i oczekiwaniom, postępem w kategoriach bardziej ilościowych niż jakościowych, przynajmniej z punktu widzenia psychofarmakologii. W kategoriach farmakologicznych atypowość dotyczy szczególnie różnic w powinowactwie do receptora  $D_2$  i w stopniu i szybkości dysocjacji od tego receptora. Ma to znaczenie w sile konkurencji leku z endogenną dopaminą zwłaszcza w jej działaniach fazowych, przy czym dynamika tego procesu może być odmienna w różnych strukturach mózgu. Rola układu 5-HT, w tym receptora 5-HT<sub>2</sub> w mechanizmie atypowości pozostaje wciąż niejasna. Blokada receptora 5-HT<sub>2</sub> czy odwrotny agonizm mogą mieć znaczenie, nie wydają się jednak tak niezbędne, jak sądzono początkowo. W kategoriach klinicznych postęp związany z lekami atypowymi jest bardziej znaczący, polega przede wszystkim na poprawie komfortu leczenia i polepszeniu współpracy pacjenta z lekarzem.

Na zakończenie dodać trzeba, że opisywane interakcje neuroleptyków z receptorami i procesami neuroprzekąźnictwa pojawiają się szybko (w ciągu niewielu godzin), podczas gdy działanie kliniczne rozwija się powoli, w ciągu wielu dni. Opisywane efekty są zatem punktem wyjścia dla innych, nieznanych zmian adaptacyjnych komórkowych i molekularnych, które niewątpliwie przyciągną wkrótce uwagę badaczy.

### Piśmiennictwo

1. Abi-Dargham A., Rodenisher J., Printz D., Zea-Ponce Y., Gil R., Kegeles L., Weiss R., Cooper T.B., Mann J.J., Van Heertum R.L., Gorman J.M., Laurelle M.: Increased baseline occupancy of D-2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2000, 97, 8104–8108.

2. Alves C.R.R., Silva M.T.: Facilitation of latent inhibition by the atypical antipsychotic risperidone. *Pharmacology Biochemistry Behav.* 2001, 68, 503–506.
3. Ames D., Marder S., Wirshing W.C., Van Putten T.: Ongoing research in the treatment of schizophrenia. W: *Serotonin and Antipsychotic Treatment* (red. J.M. Kane, H-J. Moller i F. Avoutedrs) Janssen Cilag, Marcel Dekker Inc. New York 1996, 13–30.
4. Ashe P., Berry M., Boulton A.: Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2001, 25: 691–707.
5. Baruch I., Hemsley D.R., Jeffrey A.G.: Latent inhibition and „psychotic proness” in normal subjects. *Pers Individ. Differ* 1988, 9, 777–783
6. Carlezon W.A.Jr., Wise R.A.: Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J. Neurosci.* 1996, 16, 3112–3122.
7. Carlson A., Lindquist M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963, 20: 140–144.
8. Chouinard G., Janes B., Remington G., Bloom D., Addington D., MacEvan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W.A.: Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 13: 25–40.
9. Creese I., Burt D., Snyder S.H.: Dopamine receptors and average clinical doses. *Science (Wash. DC)* 1976, 194, 546.
10. Ereshefsky L., Lacombe S.: Pharmacological profile of risperidone. *Canad. J. Psychiat.* 1993, 38 (suppl. 3) S80–S88.
11. Farde L., Norstrom A-L., Wiesel F-A.: Positron emission tomographic analysis of central D1 nad D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1992, 49: 538–544.
12. Gardner B., Hall D.A., Strange P.G.: Agonist action at D<sub>2short</sub> dopamine receptor determined in ligand binding and functional assays. *J. Neurochem.* 1997, 69, 2589–2598.
13. Gerlach J. Atypical antipsychotics: an inspiring but confusing concept. *Psychopharmacology* 2000, 148, 1–2.
14. Geyer M., Krebs-Thomson K., Braff D.L., Swerdlow N.: Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 2001, 156: 117–154.
15. Gray N.S., Pickering A.D., Hemsley D.R., Dawling S., Gray J.A.: Abilitation of latent inhibition by a single 5 mg dose of D-amphetamine in man. *Psychopharmacology* 1992, 107, 425–430.
16. Kapur S., Remington G.: Dopamine D-2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: Still necessary and even may be sufficient. *Biol. Psychiatry* 2001, 50: 873–883.
17. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G.: Clinical and theoretical implications of 5-HT-2 and D-2 receptor occupancy by clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 1999, 156, 286–293.
18. Kostowski W.: Patomechanizm schizofrenii a neuroprzeakaźnictwo monoaminergiczne. W: *Olanzapina. Lek Przeciwpyszotyczny Nowej Generacji* (red. W. Kostowski, M. Jarema), Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 1998, 7–18.
19. Kostowski W.: Perspektywy badań nad lekami przeciwpyszotycznymi. W: *Neuropsychofarmakologia Dziś i Jutro* (red. W. Lasoń) Inst. Farmakol. PAN, Kraków 2000, 55–69.
20. Krystal J.H., Seibyl J.P., Price L.H.: m-Chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 1993, 50: 624–635.
21. Krystal J.H., Belger A., D’Souza C., Anand A., Charney D., Aghajanian G., Moghaddam K.: Therapeutic implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists *Neuropsychopharmacology* 1999, 21, 143–157.
22. Lubow R.E., Weiner I., Feldon J.: An animal model of attention. W: *Behavioral Models and Analysis of Drug Action* (red. M.Y. Spiegelstein, A. Levy), Amsterdam, Elsevier 1982, str. 89–107.
23. McGhie A., Chapman J.: Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br. J. Med. Psychol.* 1961, 34: 102–116.



24. Meltzer H.Y.: Mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull.* 1991, 17: 263–287.
25. Meltzer H.Y.: Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin. Neurosci* 1995, 3: 64–75.
26. Meltzer H.Y.: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21, 106S–115S.
27. Moller H-J.: Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences. *World J. Biol. Psychiat.* 2001, 1: 75–91.
28. Nyberg S., Nordstrom A., Halldin C., Farde L.: Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995 10 (suppl. 3), 81–85.
29. Perachon S., Schwartz J.C., Sokoloff P.: Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur. J.Pharmacol.* 1999, 366: 293–300.
30. Peters S.L., Joseph M.H.: Haloperidol potentiation of latent inhibition in rats: evidence for a critical role at conditioning rather than pre-exposure. *Behav Pharmacol.* 1993, 4, 183–186.
31. Rabacchi S., Bailly Y., Delbays-Bouchand N., Mariani J.: Involvement of the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor in synapse elimination during cerebellar development. *Science* 1992, 256, 1823–1825.
32. Remington G., Kapur S.: Atypical antipsychotics. Are some more atypical than others. *Psychopharmacology* 2000, 148, 3–15.
33. Richtand N.M., Woods S.C., Berger S. P., Strakowski S.M.: D3 dopamine receptor, behavioral sensitization and psychosis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001, 25, 427–443.
34. Robertson G.S., Fibiger H.C.: Neuroleptics increase *c-fos* expression in the forebrain: contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience* 1992, 46, 315–328.
35. Schultz B., Fendt M., Pedersen V., Koch M.: Sensitization of prepulse inhibition deficits by repeated administration of dizocilpine. *Psychopharmacology* 2001, 156, 177–181.
36. Seeman P.: Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacology.* 1992, 7, 261–284.
37. Seeman P.: Dopamine receptors and psychosis. *Science* 1995, 2, 20–37.
38. Seeman P., Chau-Wong M.: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976, 261, 103–105.
39. Seeman P., Tallerico T.: Antipsychotic drugs which elicit little or no Parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D<sub>2</sub> receptors, yet occupy higher levels of these receptors. *Mol. Psychiat.* 1998, 3, 123–134.
40. Seeman P., Van Tol H.H.: Deriving the therapeutic concentrations for clozapine and haloperidol: the apparent dissociation constant of a neuroleptic at the dopamine D2 or D4 receptor varies with the affinity of the competing ligand. *Eur J. Pharmacol.* 1995, 291, 59–66.
41. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W.: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2001, 49: 1–52.
42. Sibley D.R., Mahan L.C., Creese J.: Dopamine receptor binding on intact cells. Absence of a high-affinity agonist-receptor binding state. *Mol. Pharmacol.* 1983, 23: 295–302.
43. Sokoloff P., Martens M.P., Giros B., Bouthenet M.L., Schwartz J.C.: The third dopamine receptor (D3) as a novel target for antipsychotics. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 43: 659–666.
44. Strange P.G.: Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol. Rev.* 2001, 53: 119–133.
45. Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H.: Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J. Serotonin Research.* 1997, 4: 159–177.
46. Waddington J.L.: The pathobiology of lost human potential: schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Irish J. Med. Sci.* 1991, 160, 402–406.
47. Waddington J.L., O'Callaghan E.: What makes an antipsychotic atypical? Conserving the definition. *CNS Drugs* 1997, 7, 341–346.

48. Weiberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 1987, 44, 660–669.
49. Weinberger D.R.: On the plausibility of the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14 (suppl 3): 1S–11S.
50. Weiner D.M., Burstein E.S., Nash N., Croston G.E., Currier E.A., Vanover K.E., Harvey S., Donohue E., Hansen H.C., Andersson C.M., Spalding T.A., Gibson D.F., Krebs-Thomson K., Powell S.B., Geyer M.A., Hacksell U., Brann M.R.: 5-Hydroxytryptamine-2A receptor inverse agonists as antipsychotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 299: 268–276.
51. Westerink B.H.C., Kawahara Y., De Boer P., Geels C., De Vries J.B., Wikstrom V., Van Kalkeeren A., Van Vliet B., Kruse Ch., Long S.: Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 412: 127–138.
52. Wolf M.E.: The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog. Neurobiol.* 1998, 54: 679–720.