

*Marek Jarema*

## **Uwagi o roli leków psychotropowych wpływających na układ serotonergiczny w leczeniu schizofrenii**

III Klinika Psychiatryczna  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wśród biologicznych teorii usiłujących tłumaczyć genezę schizofrenii, obok dość powszechnie akceptowanej teorii dopaminergicznej (DA), wiele miejsca poświęca się roli zaburzeń funkcjonowania układu serotonergicznego (5HT). Koncepcja „lokalizacyjna” zakłada, że zaburzenia te mogą mieć istotne znaczenie, ponieważ receptory 5HT rozmieszczone są głównie w tych obszarach mózgu, które uznaje się za odpowiedzialne za zachowanie człowieka. Więcej danych na poparcie „serotonergicznego” teorii schizofrenii dostarcza psychofarmakologia. Znany jest fakt, że podanie LSD może być uznane za psychozę modelową, a przecież LSD ma powinowactwo do receptorów 5HT. Agonista receptorów 5HT, m-chlorfenylpiperazyna wywołuje objawy podobne do spotykanych w schizofrenii, które z kolei łagodzone są przez klozapinę i ritanerynę (3). Wreszcie, wiele leków neuroleptycznych wiąże się z receptorami 5HT (głównie 5HT<sub>2</sub>). Niestety, poszukiwania markera biologicznego dla poparcia „serotoninowej” koncepcji schizofrenii nie zakończyły się powodzeniem. Wprawdzie Bräunig i wsp. (6) donosili, że u chorych na schizofrenię stwierdzano niższe poziomy 5HT we krwi, ale dotyczyło to przede wszystkim pacjentów, u których występowały myśli samobójcze. Z kolei Mück-Seler i wsp. (19) obserwowali wzrost zawartości 5HT w płytkach krwi chorych na schizofrenię, co związane było m.in. z przewlekłym przebiegiem choroby.

Zaburzenia w zakresie układu 5HT w schizofrenii, schematycznie można ująć następująco:

1. Wzrost zawartości 5HT i 5HAA w niektórych regionach mózgu.
2. Obniżenie poziomu 5HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym w stanach ostrych i zespołach paranoidalnych, a zwiększenie w przewlekłej schizofrenii.
3. Ujemna korelacja między poziomem 5HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym a pobudzeniem.
4. Obecność wahań poziomu 5HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym osób obciążonych rodzinnie schizofrenią.

Być może zaburzenia w zakresie układu 5HT dotyczą tylko wybranych grup chorych. Na przykład u pacjentów z zanikami mózgu stwierdzano ob-

niżone poziomy głównego metabolitu serotoniny, kwasu 5-hydroksy-indolo-octowego (5HIAA). Podobnie niższe były poziomy głównego metabolitu dopaminy – kwasu homowanilinowego i korelowały one z poziomami 5HIAA oraz z rozmiarem zmian zanikowych mózgu. Ponadto stwierdzono, że poszerzenie układu komorowego mózgu w przewlekłej schizofrenii było związane z przebyciem prób samobójczych (3). Skoro myśli i tendencje samobójcze należą do objawów afektywnych, wynika stąd powiązanie między niektórymi parametrami biochemicznymi świadczącymi o zaburzeniach transmisji 5HT a objawami z kręgu depresji w schizofrenii. Wyniki takich badań są jednak rzadkie i nie zawsze powtarzalne. Dlatego brak stałych zmian zawartości 5HT i jej głównego metabolitu, 5HIAA, u chorych na schizofrenię uważany jest za jedną z przyczyn wątpliwości otaczających teorię „serotonergiczną” schizofrenii.

Jedna z hipotez tłumaczących rolę 5HT w schizofrenii zakłada, że mamy do czynienia z brakiem równowagi pomiędzy strukturami korowo-podkorowymi, przy czym u chorych z objawami pozytywnymi istnieje nadaktywność struktur podkorowych 5HT, a u pacjentów z objawami negatywnymi – obniżenie aktywności układu 5HT w okolicach przedczołowych (7).

W badaniach autopsyjnych u chorych na schizofrenię stwierdzano zmniejszenie liczby receptorów 5HT<sub>2</sub> w korze przedczołowej, co można wiązać z procesem chorobowym (15). Jednakże wiązanie genezy schizofrenii, jak i tłumaczenie efektu działania neuroleptyków wpływem tylko na te receptory jest nieuzasadnione. Wiele nowych neuroleptyków tzw. atypowych zawdzięcza swój korzystny efekt działania zdolności hamowania receptora 5HT<sub>2</sub> (amperozyd, risperidon), ale nie stwierdzono zależności między dawkowaniem neuroleptyku a powinowactwem do receptora 5HT<sub>2</sub> (15).

Rola układu 5HT stała się ponownie ośrodkiem zainteresowania klinicystów w związku z wprowadzeniem do leczenia nowych, tzw. atypowych leków neuroleptycznych. Niektóre z nich działają silniej na receptory 5HT niż na receptory DA, a nawet wyłącznie na receptory 5HT (18). Na podstawie stosunku powinowactwa leku do receptorów 5HT i DA dzieli się nowe neuroleptyki na grupy o wysokim i niskim stosunku. Nie udało się jednak udowodnić, iż podział ten idzie w parze z odmienną skutecznością kliniczną neuroleptyków, chociaż duże powinowactwo leku do receptorów 5HT, a małe do DA skutkuje wyraźnie mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych.

Lekiem o wyraźnym powinowactwie także do receptorów 5HT jest klozapina oraz niedawno u nas zarejestrowany lek – risperidon. Zaletą tych preparatów jest ich skuteczność kliniczna równa skuteczności klasycznych neuroleptyków, przy braku lub nieznacznym występowaniu objawów pozapiramidowych. Z kolei ritanseryna, antagonistą receptorów 5HT<sub>2</sub>, nie wykazuje skuteczności klinicznej. Inny antagonistą receptorów 5HT, ondansetron (antagonista 5HT<sub>3</sub>) nie ma działania antypsychotycznego, ale skuteczny jest w leczeniu nudności i wymiotów oraz bada się jego właściwości przeciwłękowe (15, 16).

Klasyczne neuroleptyki mają przede wszystkim powinowactwo do receptorów dopaminowych. Stąd uważano, że ich siła działania zależy od tego powinowactwa. Objawy uboczne, związane głównie z działaniem na układ DA, uważano za zło konieczne, które ma mniejsze znaczenie wobec możliwości kontrolowania objawów pozytywnych schizofrenii. Wraz z upowszechnieniem się dychotomii objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii w latach osiemdziesiątych oraz z wysiłkami zmierzającymi do uzyskania nowych leków neuroleptycznych, które byłyby lepiej tolerowane przy zachowaniu ich klinicznej skuteczności, zainteresowanie badaczy zwróciło się w stronę innych mechanizmów działania farmakologicznego leków antypsychotycznych. Zwrócono uwagę na rolę przekąźnictwa serotonergicznego w kształtowaniu profilu działania neuroleptyków.

Kluczem do zrozumienia roli układu 5HT w leczeniu objawów schizofrenii może być interakcja między układem DA a 5HT. Prawdopodobnie układ 5HT hamuje funkcje dopaminergiczne w śródmózgowiu oraz zakończeniach nerwowych w przodomózgowiu. Antagoniści 5HT uwalniają układ DA od tego działania hamującego. Takie odhamowanie w strukturach śródmózgowia przynosi zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych spowodowanych neuroleptykami, a w strukturach płata czołowego – poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii (17).

Jedynym zarejestrowanym u nas nowym atypowym neuroleptykiem jest risperidon. Jego powinowactwo do receptora 5HT<sub>2</sub> jest większe niż do receptora D<sub>2</sub>, stąd też leczenie tym lekiem wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych. Risperidon jest skuteczny w leczeniu zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych schizofrenii (8). Ponadto, wpływa korzystnie na objawy afektywne, które bardzo często towarzyszą schizofrenii.

Od dawna stosowany w leczeniu schizofrenii sulpiryd, spełnia również kryteria atypowego neuroleptyku. Jest on jednakże niemal wybiórczym antagonistą receptora D<sub>2</sub>, ale wpływa na całe spektrum objawów schizofrenicznych, nie wyłączając objawów afektywnych (8). Jak więc widać, nie zawsze powinowactwo do receptora 5HT determinuje atypowość neuroleptyku.

Szczególne role układu 5HT zaznacza się w patogenezie i farmakoterapii zaburzeń afektywnych w schizofrenii. Szacuje się, że objawy depresyjne występują u 25–40% chorych na schizofrenię. Najczęściej poprzedzają one wystąpienie objawów schizofrenicznych, chociaż mogą wystąpić równocześnie z tymi objawami albo po ich ustąpieniu (13, 14).

Objawy depresyjne stanowią niemal nieodłączną część obrazu schizofrenii, chociaż nie u wszystkich pacjentów są one widoczne. Natomiast, ich wystąpienie z reguły wymaga zmian strategii terapeutycznej w leczeniu schizofrenii, a zatem stanowi ważny element w postępowaniu leczniczym. Skoro, jak wspomniano, układ 5HT może odgrywać rolę w patogenezie schizofrenii, zastosowanie leków przeciwdepresyjnych, których działanie polega przede wszystkim na potencjalizacji transmisji serotonergicznego, może być w takich

przypadkach uzasadnione. Leki te, zaliczane do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), mają porównywalną skuteczność z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi, są natomiast dość dobrze tolerowane przez pacjenta. Ich stosowanie u chorych ze schizofrenią i z objawami depresyjnymi jest więc uzasadnione, a doniesienia o skuteczności takiego leczenia są coraz częstsze (13). Oprócz łagodzenia objawów depresyjnych w schizofrenii, leki te, np. fluoksetyna, mogą wpływać korzystnie także na niektóre objawy schizofreniczne, np. objawy negatywne. Goff i wsp. (10, 11) zaobserwowali, że dodanie fluoksetyny do leczenia neuroleptykiem w schizofrenii powodowało poprawę objawów depresyjnych (zmniejszenie ich nasilenia o 40%), ale też objawów negatywnych o 23%. Podobnie dobre efekty leczenia kombinowanego fluoksetyną i neuroleptykiem obserwowali Bacher i Ruskin (2) oraz Janecek (cyt. wg 11).

Dobre efekty stosowania leczenia skojarzonego neuroleptykiem i fluwoksamina odnosiły się przede wszystkim do objawów negatywnych schizofrenii (głównie alogii i sztywności emocjonalnej) (21). Brancato i wsp. (5) donoszą, że dodanie fluwoksaminy do neuroleptyku spowodowało poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii u 69% chorych, natomiast nasilenie objawów pozytywnych nie uległo zmianie.

Inny lek z grupy SSRI – sertralina – również może być stosowany w schizofrenii, zarówno z objawami depresyjnymi, jak i bez. Według Thakore i wsp. (22) dodanie sertraliny do neuroleptyku podawanego w formie depot spowodowało poprawę ogólnego stanu pacjentów, zmniejszenie nasilenia zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych, czemu nie towarzyszyło nasilenie objawów niepożądanych. Osobiste, skromne doświadczenia sugerują, że leczenie kombinowane neuroleptykiem i sertralina może być skuteczną formą postępowania w przypadku objawów depresyjnych w schizofrenii. Pacjenci otrzymujący takie leczenie wykazują większą aktywność, chęć powrotu do codziennych zajęć, poprawę nastroju. Leczenie takie nie wiąże się z nasileniem lub wystąpieniem objawów niepożądanych. Zbyt wcześnie jest jednak na propagowanie tej formy leczenia, tym bardziej że sertralina nie jest lekiem zarejestrowanym w kraju.

Citalopram należy również do leków z grupy SSRI; uważany jest za najbardziej selektywny w stosunku do receptorów 5HT lek z tej grupy. Dodanie citalopramu do standardowego leczenia neuroleptykiem spowodowało wyraźne zmniejszenie nasilenia symptomatologii schizofrenii w skali PANSS, czemu towarzyszyła subiektywna poprawa zgłaszana przez chorych, w porównaniu do pacjentów otrzymujących neuroleptyk i placebo. Nie obserwowano wyraźnego zwiększenia nasilenia objawów ubocznych w grupie chorych leczonych citalopramem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (20). Autorzy podkreślają, że dodanie leku z grupy SSRI nie tyle łagodzi objawy schizofrenii, ile poprawia ogólne funkcjonowanie i samopoczucie chorego. Nie jest jasne, szczególnie wobec danych dotyczących citalopramu, czy leki z grupy SSRI wpływają rzeczywiście na objawy schizofrenii lub depresji w schizofrenii,

czy też obserwujemy tu efekt niespecyficznego działania tych preparatów. Być może, dobra odpowiedź na leki z grupy SSRI jest możliwa tylko w pewnej podgrupie chorych na schizofrenię. Za taką koncepcją przemawia zdaniem Hwang i wsp. (12) efekt leczenia lekami z grupy SSRI objawów obsesyjno-kompulsyjnych w schizofrenii.

Badania własne ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych wpływających głównie na układ serotoninergiczny (z grupy SSRI oraz tianeptyny) razem z neuroleptykiem w schizofrenii lub psychozy schizoafektywnej u 28 pacjentów sugerują zdecydowaną poprawę stanu psychicznego u 12 chorych (43%), a względną poprawę także u 12 pacjentów (43%). Tylko u 2 chorych (7%) nie uzyskano dobrego efektu leczenia skojarzonego, a u kolejnych 2 pacjentów (7%) wystąpiło pogorszenie stanu psychicznego. Stwierdzono ponadto, że poprawa po leczeniu skojarzonym lekiem z grupy SSRI i neuroleptykiem była lepsza u chorych starszych i bez obciążenia rodzinnego schizofrenią. Podanie tymoleptyku chorym, którzy otrzymywali już neuroleptyk nie wiązało się z nasileniem objawów niepożądanych neuroleptyku. Wprawdzie badana grupa pacjentów nie była liczna, nasze doświadczenia wskazują, że korzyść ze skojarzonego leczenia lekiem przeciwdepresyjnym wpływającym przede wszystkim na transmisję serotoninergiczną oraz neuroleptykiem, może być znaczna (9).

Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI mają szerokie zastosowanie w psychiatrii. Oprócz leczenia zespołów depresyjnych typowych i atypowych o różnej genezie, stosowane bywają w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zaburzeniach paniki, zespole napięcia przedmiesiączkowego, zespołach uzależnień, zespołach lękowych u osób z zaburzeniami osobowości, w zaburzeniach odżywiania (4). Oczekiwania związane ze stosowaniem tych leków, wynikają z hipotez, że w zaburzeniach tych dochodzi do dysfunkcji układu 5HT.

Jednym z zastrzeżeń, które spotyka się dość często przy omawianiu terapii kombinowanej neuroleptykiem i lekiem z grupy SSRI jest obawa, czy takie leczenie nie nasili objawów ubocznego działania neuroleptyku (np. objawów pozapiramidowych), nie zwiększy szansy wystąpienia późnych dyskinez, albo nie nasili objawów niepożądanych spotykanych u pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI (np. nudności, wymiotów, bólów głowy, niepokoju). Podstawą do takich oczekiwań byłyby dane o farmakokinetyce leków z grupy SSRI. Na przykład fluoksetyna metabolizowana jest przy udziale izoenzymów z grupy cytochromu P-450 i podana jednocześnie z neuroleptykiem podnosi znacznie jego poziom, co z kolei wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia objawów nietolerancji. Jednakże udowodniono, że leczenie kombinowane neuroleptykiem i SSRI z reguły nie nasila objawów ubocznego działania neuroleptyku (11, 12, 20, 22).

Wzajemne zależności między oddziaływaniem leku na transmisję 5HT a występowaniem objawów niepożądanych, są dość skomplikowane. W przypadku neuroleptyków powszechnie uznaje się, że za wystąpienie objawów pozapiramidowych odpowiedzialne jest blokowanie neuronów DA głównie w prążkowie. Nowe atypowe leki neuroleptyczne, jeżeli działają antagonistycz-

nie wobec receptorów DA obok powinowactwa do receptorów 5HT, to ich punkt działania mieści się raczej w układzie mezo-limbicznym, a nie w prążkowiu. Fakt ten, jak i większe powinowactwo do receptorów 5HT niż DA, tłumaczy brak lub nieznaczne nasilenie objawów pozapiramidowych przy leczeniu tymi lekami. Być może transmisja 5HT ma modulujący wpływ na nigro-striatalny system DA, co przejawia się w łagodzeniu objawów pozapiramidowych poprzez selektywnych antagonistów 5HT (1). Wydaje się, że antagonizm wobec receptorów 5HT (jest ich wiele typów, najczęściej wymienia się receptor 5HT<sub>2</sub>) sprzyja łagodzeniu dystonii spowodowanej neuroleptykami, podczas gdy potencjalizacja działania układu 5HT powinna łączyć się z nasileniem objawów pozapiramidowych (nie zawsze potwierdzanym klinicznie). Dlatego sądzi się, że także układ 5HT ma istotny wpływ na regulację objawów pozapiramidowych (1).

Skoro rola układu 5HT w schizofrenii jest znaczna, a większość dowodów na zaburzenia transmisji 5HT w schizofrenii dostarcza psychofarmakoterapia, jak wobec tego przedstawiają się próby bezpośredniego oddziaływania na układ 5HT? Podawanie prekursorów serotoniny, l-tryptofanu i 5-hydroksytryptaminy w schizofrenii, dawało niekiedy efekt uspokajający, ale ogólnie nie poprawiało stanu chorych. Rozkład tryptofanu odbywa się przez hydroksylazę tryptofanową. Jej hamowanie przynosi zmienne efekty (niekiedy poprawę, a niekiedy brak poprawy). Fenfluramina, wzmagająca aktywność układu 5HT, również nie daje wyraźnie pozytywnego efektu w schizofrenii (3). Wydaje się więc, że próby poprawy stanu chorych na schizofrenię poprzez wzmacnianie aktywności układu serotonergicznego nie są zbyt obiecujące.

## Piśmiennictwo

1. Ayra D.K.: Extrapyramidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors. *Brit. J. Psychiatr.* 1994, 165, 728–733.
2. Bacher N.M., Ruskin P.: Addition of fluoxetine to treatment of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatr.* 1991, 148, 274–275.
3. Bleich A., Brown S.L., Kahn R., van Praag H.M.: The role of serotonin in schizophrenia. *Schiz. Buil.* 1988, 14, 297–315.
4. Boyer W.F.: Potential indications for the selective serotonin reuptake inhibitors. *Intl. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 5, Suppl. 9, 5–12.
5. Brancato V., Barbini B., Regazzetti M.G., Colombo C., Smeraldi E.: Negative symptoms in schizophrenia: an open study placebo-fluvoxamine treatment added to neuroleptics. *New Trends Exp. Clin. Psychiatr.* 1994, 10, 21–24.
6. Bräuning M., Rao L., Fimmers R.: Blood serotonin levels in suicidal schizophrenia patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1989, 79, 186–192.
7. Breier A.: Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schiz. Res.* 1995, 14, 187–202.
8. Gerlach J., Peacock L.: New antipsychotics: the present status. *Intl. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, Suppl. 3, 39–48.
9. Gmurkowski K.: Przyczyny i przebieg leczenia skojarzonego neuroleptykiem i tymoleptykiem. *Doniesienie wstępne (praca w druku).*

10. Goff D.C., Brotman A.W., Waites M., McCormick S.: Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am. J. Psychiat.* 1990, 147, 492–494.
11. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O., Hubbard J.W., Amico E.: A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol.* 1995, 117, 417–423.
12. Hwang M.Y., Martin A.M., Lindenmayer J.P., Stein D., Hollander E.: Treatment of schizophrenia with obsessive-compulsive features with serotonin reuptake inhibitors. *Am. J. Psychiat.* 1993, 150, 1127.
13. Jarema M.: Depresja w schizofrenii. Uwagi na temat możliwości stosowania fluoksetyny. *Psychiat. Pol.* 1996, 30, 75–86.
14. Jarema M.: Depresja w schizofrenii. *Medipress Psychiat. Neurol.* 1997, 1, 1–9.
15. Leonard B.E.: Serotonin receptors – where are they going? *Intl. Clin. Psychopharmacol.* 1994, Suppl. 9, 7–17.
16. Lieberman J.A.: Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. *Brit. J. Psychiat.* 1993, 163, Suppl. 22, 7–18.
17. Kapur S., Remington G.: Serotonin-Dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 1996, 153, 466–476.
18. Kostowski W.: Leki neuroleptyczne. W: Kostowski W., Puzyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1996, 144–161.
19. Mück-Seler D., Jakovljevic M., Deanovic Z.: Time course of schizophrenia and platelet 5HT level. *Biol. Psychiat.* 1988, 23, 243–251.
20. Salokangas R.K.R., Saarijärvi S., Taiminen T., Kallioniemi H., Letho H., Niemi H., Tuominen J., Ahola V., Sylvälähti E.: Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 94, 175–180.
21. Silver H., Nassar A.: Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol. Psychiat.* 1992, 31, 698–704.
22. Thakore J.H., Berti C., Dinan T.G.: An open trial of adjunctive sertraline in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 94, 194–197. 44.