

Małgorzata Rzewuska

Serotonina a działanie leków psychotropowych

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Serotoninie wyizolowanej we krwi w latach pięćdziesiątych przypisywano działanie podwyższające napięcie mięśni gładkich (Page, 1952). W niedługim czasie stwierdzono, że związek ten pośredniczy w funkcjach wielu narządów, a od 1957 roku datują się doniesienia o heterogenności receptorów serotoninergicznych. Pierwsze miejsca wiązania serotoniny w o.u.n. zidentyfikowano w 1979 r.

Początkowo Peroutka i Snyder (1979) wydzielili na podstawie różnicy powinowactwa do spiperonu: typ $5HT_1$ (duże powinowactwo) i $5HT_2$ (niskie powinowactwo). Także i dzisiaj profil działania farmakologicznego stanowi podstawę wydzielenia typów receptorów serotoninergicznych, jednak w oparciu o kolejność aminokwasów w miejscach wiązania ligandów. Wyodrębnia się grupę receptorów serotoninergicznych związanych z białkiem G oraz grupę, która wiąże się z kanałami jonowymi. Do pierwszej grupy należą receptory typu 1, 2, 5, 6 i 7. Receptory $5HT_3$ wiążą się z kanałem kationów, a receptor $5HT_4$ nie został dotychczas określony. Receptory związane z białkiem G są dzielone na typy na podstawie podobieństwa molekularnego.

Mechanizmy serotoninergiczne odgrywają rolę w wielu funkcjach życiowych, m.in. we wstrząsie anafilaktycznym, w reakcjach alergicznych, w agregacji trombocytów, w powstawaniu bólu, w migrenach, w utrzymywaniu rytmu snu i czuwania, regulacji łaknienia, ciśnienia krwi i temperatury, perystaltyki jelit (Davids i Lesch 1996). W zaburzeniach psychicznych z funkcją receptorów serotoninergicznych różnych typów wiązano etiopatogenezę depresji (Howland 1995, Meltzer i Lowy 1987, Golden i Gilmore 1990), agresji (Soubrie 1989), zaburzeń odżywiania się (Kaye i Weltzin 1991), natręctw (Zahar i in. 1987, Barr i in. 1992), lęku uogólnionego (Lucki 1996), zaburzeń snu, otępienia alzheimerowskiego (Peroutka i Snyder 1980, Prosser i in. 1993), schizofrenii (Bleich i in. 1988).

Wiele grup leków psychotropowych wpływa na powinowactwo serotoninergiczne. Niektóre bezpośrednio blokują lub stymulują poszczególne typy receptorów, inne hamują metabolizm lub wpływają na transport neuronalny serotoniny. Leki te są stosowane w monoterapii (lęku, depresji, natręctw), jak i w próbach zmierzających do zwiększenia skuteczności lub zmniejszenia nasilenia objawów niepożądanych (np. w leczeniu schizofrenii).

Znany lub badany związek pomiędzy wpływem leków na transmisję serotonergiczną i działaniem klinicznym zestawiono w tabeli.

Związek pomiędzy wpływem leku na przekąźnictwo serotonergiczne a działaniem klinicznym

Mechanizm działania	Lek	Działanie kliniczne	Wskazania
5HT _{1A} (agoniści)	buspiron	odroczone (2 tygodnie) przeciwłękowe przeciwdepresyjne?	lęk uogólniony
5HT _{1A} (antagonizm)	SDZ 216525	przeciwdepresyjne (?) przeciwobsesyjne (?) przeciwłękowe (?)	lęk uogólniony (?) natręctwa (?) depresja (?)
5HT _{2A} (antagonizm)	risperidon	obniża ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych	schizofrenia
	trazodon	przeciwdepresyjne	depresje
5HT _{2C} , 5HT ₄ (antagonizm)	klozapina	przeciwłękowe w lekooporności	schizofrenie
5HT ₃ (antagonizm)	ondansetron	przeciwłękowe, na objawy negatywne w schizofrenii (?), w poneuroleptycznych akatyziach (?) redukcja objawów abstynen- cyjnych (?)	nerwice schizofrenie (?) zespoły abstynencyjne w uzależnieniu od alko- holu i benzodiazepin
hamowanie wychwytu zwrotnego 5HT	klomipramina SSRI	odroczone (2 tygodnie) przeciwdepresyjne przeciwobsesyjne	depresje, natręctwa lęk napadowy
hamowanie metabolizmu 5HT	IMAO	przeciwdepresyjne	depresje
stymulacja wychwytu zwrotnego 5HT	tianeptyna	przeciwdepresyjne przeciwłękowe	depresje, lęk

Znak zapytania w tabeli dotyczy postulowanego, ale dotychczas niedostatecznie potwierdzonego badaniami związku działania na neurotransmisję z efektem klinicznym.

Prace zamieszczone w obecnym numerze Farmakoterapii wiążą się z różnymi aspektami działania leków na przekąźnictwo serotonergiczne.

Piśmiennictwo

- Barr L.C., Goodman W.K., Pirce L.H.: The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J. Clin. Psychiatry*. 1992 (suppl. 4) 53, 17–28
- Bleich A., Brown S.L., Kahn R. i in.: The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1988, 14, 297–315
- Breier A.: Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia Research* 14. 1995, 187–202

- Davids E., Lesch K.P.: Der 5HT_{1A}- Rezeptor: Ein neues Wirkprinzip psychopharmakologischer Therapiestrategien? Fortschr. Neurol. Psychiat. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 1996, 64, 460-472
- Gaddum J.H., Picarelli Z.P.: Two kinds of Tryptamine receptors. Br. J. Pharmacol. Chemother. 1957, 12, 323-328
- Howland R.H.: Biochemical effects of antidepressant augmentation. Arch. Gen. Psychiatry, 1995, 52, 156
- Kapur S., Remington G.: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1996, 153, 4, 466-476
- Kapur S.: 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? Psychopharmacology 1996, 124, 35-39
- Kaye W.H., Weltzin T.E.: Serotonin activity in anorexia and bulimia nervosa: relationship to the modulation of feeding and mood. J. Clin. Psychiatry, 1991 (suppl. 12) 52, 41-48
- Lopez-Ibor J.J.: The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. Br. J. Psychiatry 1988, 153 (3), 26
- Lucki I.: Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. J Clin. Psychiatry, 1996, 57 (suppl. 6) 5-10
- Meltzer H.Y., Lowy M.T.: The serotonin hypothesis of depression. w: Meltzer H.Y. (red.) Psychopharmacology: The third generation of progress. New York, NY, Raven Press. 1987, 513-526
- Newcomer J.W., Faustman W.O., Roth B., i in.: Zecopride in schizophrenia: a single-blind 5-HT₃ antagonist trial. Proc. Soc. Neurosci 16. 1990, 752 (abstract).
- Page I.H.: The vascular action of natural serotonin, 5- and 7-hydroxytryptamine and tryptamine. Pharmacol. Exp. Ther. 105, 1952, 58
- Peroutka S.J., Snyder S.H.: Multiple serotonin receptors: differences binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid diethylamide and [³H]spiperidol. Mol. Pharmacol. 16, 1979, 687-699
- Peroutka S.J., Snyder S.H.: Multiple serotonin receptors and their physiological significance. Fed. Proc. 42, 1983, 213-217
- Peroutka S.J., Snyder S.: Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, α -adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. Am. J. Psychiatry, 1980, 137, 1518
- Pigott T.A.: OCD: Where the serotonin selectivity story begins. J. Clin. Psychiatry 1996, 57 (suppl. 6) 11-18
- Prosser R.A., Dean R.R., Edgar D.M., Heller H.C., Miller J.D.: Serotonin and the mammalian circadian system: I. In vitro phase shifts by serotonergic agonists and antagonists. Biol. Rhythms. 8. 1993, 1-16
- Soubrie P.: Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. Behav. Brain Res. 1989, 9, 319-364
- Zohar J., Mueller E.A., Insel T.R.: Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44, 946-951