



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2015, 4, 21-27
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

NOWE KIERUNKI POSZUKIWAŃ LEKÓW ANTYPSTYCHOTYCZNYCH

Grzegorz Ślifirski^{1*}, Tomasz Słowiński², Jacek Stefanowicz²

¹ Studenckie Koto Naukowe „Synthesis” przy Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

² Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*Autor korespondujący: tel: +48 698 077 007, e-mail: gslifirs@gmail.com

Otrzymany 1.03.2015, zaakceptowany 12.05.2015, zamieszczony 27.05.2015

STRESZCZENIE

Schizofrenia jest ciężką, przewlekłą chorobą psychiczną, dotykającą około 1% populacji. Staje się ona przyczyną skrócenia długości życia oraz wycofania z życia rodzinnego, społecznego i zawodowego. Różnorodność domen symptomatycznych, takich jak objawy pozytywne, negatywne i kognitywne, wymaga kompleksowego podejścia do leczenia. Wyniki ostatnich badań na dużą skalę, porównujących leki pierwszej i drugiej generacji, pokazały, że te drugie ani nie są skuteczniejsze, ani nie wiążą się ze znaczącą poprawą funkcji poznawczych i socjalnych. Racjonalny rozwój celowo projektowanych leków wielokierunkowych może rozwiązać te problemy terapeutyczne, prowadząc do następnej generacji leków działających na ośrodkowy układ nerwowy.

SŁOWA KLUCZOWE: atypowe leki antypsychotyczne, antypsychotyki, schizofrenia, substancje jednokierunkowe, substancje wielokierunkowe

ABSTRACT

NOVEL TRENDS IN ANTIPSYCHOTIC DRUG DEVELOPMENT

Schizophrenia is a severe, chronic mental illness that affects approximately 1% of the population. It is associated with a shortened lifespan and significant impairments in social and vocational functioning. Multiple domains of symptoms, e.g. positive and negative symptoms as well as cognitive deficits demand a complex approach to treatment. Results of recent large-scale studies comparing the effectiveness of typical versus atypical antipsychotics appear to indicate that second generation agents are neither more effective, nor associated with better cognitive or social outcomes. The rational development of intentionally designed multi-target agents may solve these therapeutic problems, resulting in the next generation of CNS drugs.

KEYWORDS: atypical antipsychotic drugs, antipsychotics, schizophrenia, single-target agents, multi-target agents

1. Schizofrenia - definicja i ogólna charakterystyka

Schizofrenię w najkrótszy sposób definiuje się jako specyficzną dezintegrację osobowości oraz długotrwałą dezadaptację życiową [1]. Choroba ta wykazuje znaczną różnorodność objawów. Najnowsze kryteria diagnostyczne wyróżniają wśród nich pięć domen symptomatycznych, takich jak urojenia, omamy, dezorganizacja myślenia (mowy), zaburzenia motoryczne oraz objawy negatywne [2]. Często mówi się także o mniej szczegółowym podziale na objawy pozytywne, negatywne i kognitywne. Te pierwsze zwane są inaczej wytwórczymi (urojenia, omamy, zaburzenia zachowania), drugie to objawy ubytkowe (alogia, anhedonia, stępienie afektu, brak spontaniczności), a trzecie dotyczą sfery poznawczej (upośledzenie przetwarzania informacji, nadmierna konkretność myślenia) [3-5]. Zaburzenia nastroju, w tym depresja i lęk, występują u wielu pacjentów, chociaż nie należą do formalnych kryteriów diagnostycznych choroby [6,7].

1.1. Dane epidemiologiczne

Jeśli traktować schizofrenię jako jednostkę chorobową o odrębnej, specyficznej kategorii diagnostycznej, to prze-

gląd systematyczny danych epidemiologicznych z ostatnich lat wykazuje, że jej występowanie w okresie życia i zachorowalność wynoszą odpowiednio 0,30-0,66% oraz 10,2-22,0/100 000 osób w roku [5,8]. Wskaźniki te zmieniają się w zależności od wykorzystywanej w diagnostyce definicji. Przy zastosowaniu wąskiej definicji, obejmującej pacjentów z co najmniej sześciomiesięczną historią choroby, wiekiem poniżej 45 lat oraz objawami negatywnymi, wskaźniki zachorowalności będą oczywiście niższe niż w przypadku szerokiej, z mniej swoistymi kryteriami [9]. Ostatnie przetłomowe badanie, uwzględniające szeroką definicję chorób psychicznych, biorące pod uwagę takie jednostki diagnostyczne, jak zaburzenia urojeniowe, krótkotrwałe zaburzenia psychotyczne, a także zaburzenia psychiczne bliskie schizofrenii, niekwalifikujące się jednak do zdiagnozowania pełnego schorzenia, wykazało chorobowość w okresie życia od 2,3% dla schizofrenii i powiązanych zaburzeń nieafektywnych do 3,5%, jeśli uwzględni się dodatkowo zaburzenia psychotyczne afektywne oraz te będące skutkiem stosowania substancji psychoaktywnych.

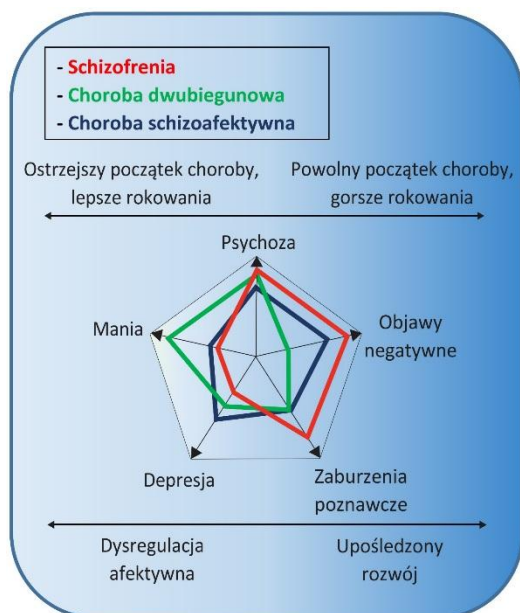
Kategorie diagnostyczne oparte w największym stopniu o objawy afektywne i ich krótki czas występowania wyka-

zują podobne wskaźniki zachorowalności dla kobiet i mężczyzn. Wskaźniki te są wyższe dla mężczyzn, jeżeli wziąć pod uwagę kategorie, których głównymi kryteriami są objawy negatywne i długi czas trwania. W pierwszym przypadku rokowania są znacznie lepsze, co sugeruje, że symptomatyczna ekspresja schizofrenii i powiązanych zaburzeń jest poważniejsza wśród mężczyzn. Wcześniejsze występowanie schorzenia u mężczyzn niż u kobiet potwierdza ten pogląd [10-12]. W wyniku powtarzających się epizodów psychoz, chorzy są wycofywani z życia rodzinnego, społecznego i zawodowego [1]. Standaryzowany wskaźnik umieralności, który wzrósł w ciągu ostatnich dekad, wykazuje, że chorzy na schizofrenię są narażeni na dwukrotnie wyższe ryzyko śmierci w odniesieniu do reszty populacji [5,8].

1.2. Etiologia

Czynniki życia płodowego i wczesnego dzieciństwa

Badania prospektywne wykazały, że niektóre czynniki w życiu płodowym, np. hipoksja płodu, stres, niedożywienie, czy infekcja matki mogą się w pewnym stopniu przyczynić do wystąpienia schorzenia [13,14]. Pacjenci, u których w wieku dorosłym zdiagnozowano schizofrenię, jako dzieci mają z reguły częściej niż rówieśnicy niespecyficzne zaburzenia behawioralne i emocjonalne, odchylenia psychopatologiczne, intelektualne i językowe, czy delikatne opóźnienie ruchowe [15,16]. Niektóre z tych wskaźników rozwoju mogą być istotne przy diagnozie różnicującej, ponieważ wydaje się, że odchylenia motoryczne i poznawcze są specyficzne dla schizofrenii, a nie obserwuje się ich w chorobie dwubiegunowej [5,17] (Ryc. 1).



Ryc. 1. Trzy hipotetyczne typowe modele psychopatologii: schizofrenii, choroby dwubiegunowej i choroby schizoafektywnej, z uwzględnieniem kategorii i nasilenia [5].

Czynniki środowiskowe

Systematyczne badania epidemiologiczne wykazują, że na występowanie schizofrenii i związanych z nią zaburzeń wpływają czynniki środowiskowe [8]. Ryzyko wystąpienia tych schorzeń wzrasta liniowo wraz ze stopniem urbanizacji otoczenia, w którym dorastali pacjenci [18]. Istnieją też

dane świadczące o zwiększonym ryzyku zachorowań wśród imigranckich grup etnicznych, szczególnie jeśli żyją w obszarach o małej gęstości etnicznej lub tam, gdzie ludzi z tej samej grupy migracyjnej jest mniej [19]. Ponadto, randomizowane badania wykazują, że ekspozycja na środki psychoaktywne, w tym dronabinol, główny psychotropowy składnik konopi, powoduje najczęściej łagodne i przejściowe stany psychotyczne, na które bardziej podatni są osobnicy obciążeni skłonnością do psychoz [20]. Ciężkie stany psychotyczne indukowane dronabinolem, będące przedmiotem terapii w placówkach psychiatrycznych, w niektórych przypadkach okazują się być wczesnymi oznakami schizofrenii i powiązanych z nią zaburzeń [21].

Wpływ czynników środowiskowych na kształtowanie ryzyka względnego i ogólnej zachorowalności wymaga dalszych badań. Istnieje wzajemna zależność urbanizacji i migracji oraz powszechnego zjawiska problemów społecznych i wykluczenia. Właściwa polityka publiczna i zdrowotna, dotycząca tych czynników, przypuszczalnie mogłaby oddziaływać pozytywnie na wskaźniki epidemiologiczne schizofrenii. Potrzebne jest dokładniejsze zrozumienie wpływu środowiska na schematy poznawcze oraz neurologiczne mechanizmy mózgu. Fakt, że tylko u części populacji narażonej na dane czynniki ryzyka rozwijają się zaburzenia psychiczne, świadczy o tym, że większość wykazuje swoistą odporność. Określenie przyczyn tej odporności powinno pomóc w opracowaniu odpowiedniej strategii polityki zdrowotnej w celu zmniejszenia częstości występowania choroby [5].

Wpływ czynników środowiskowych na genotyp

Skłonność do schizofrenii ma w części podłoże genetyczne. Badania na bliźniętach wykazują współczynnik dziedziczności na poziomie 80%, a oba bliźnięta jednojajowe chorowały częściej niż dwujajowe. Nie zawsze jednak bliźnięta homozygotyczne chorują razem. Wykrycie specyficznych molekularnych zmian genetycznych nie było wobec tego łatwe, jednocześnie modyfikacje kryteriów diagnostycznych i niepewność przy definiowaniu naturalnego fenotypu psychoz utrudniały postęp w tym zakresie. Z ostatnich doniesień wynika, że niewielką część przypadków schizofrenii można tłumaczyć zmianami strukturalnymi materiału genetycznego (duplikacjami, delecjami, czy inwersjami). Genami uczestniczącymi w największym stopniu są tutaj: gen neureguliny-1, dysbindyny, COMT, DAOA (G72/G30) oraz DISC1 [22]. Takie wariacje genomu są rzadkie osobniczo, ale stopień ich występowania w autyzmie i schizofrenii jest wysoki w porównaniu z próbą kontrolną. Może to sugerować wspólną ścieżkę neurorozwojową tych schorzeń.

Ostatnie badania wykorzystujące ekranowanie całego genomu wykazały także podobieństwa materiału genetycznego pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniami dwubiegunowymi [23,24]. Wysokie dziedziczenie schizofrenii wynika nie tylko z predyspozycji genetycznych, ale także z interakcji warunków środowiskowych z genami. Zwraca się uwagę na rolę mechanizmów epigenetycznych, mogących mieć wpływ na dziedziczenie u bliźniąt. Metaanaliza pokazująca, że wiek ojca powyżej 40 roku życia koreluje ze schizofrenią dziecka może potwierdzać te przypuszczenia [25]. Badania epidemiologiczne sugerują, że wpływ środowiska na genotyp w schizofrenii i powiązanych schorzeniach jest częsty. Istotne byłoby interdyscyplinarne zbada-

nie aspektów tej interakcji, celem lepszego poznania przyczyn zmian psychopatologicznych i odpowiedniej interwencji w schizofrenii [5,26].

2. Neurochemia

Najlepiej znanym wyjaśnieniem związku pomiędzy czynnikami neurochemicznymi a klinicznymi objawami schizofrenii jest hipoteza dopaminergiczna. Historycznie można wyróżnić trzy etapy uściślenia tej hipotezy [27]. Pierwsza koncepcja (I), która została ostatecznie sformułowana w latach 70-tych ubiegłego wieku, nosi nazwę dopaminowej hipotezy receptorowej. Skupiła się ona głównie na nadaktywności dopaminergicznej, której uregulowanie poprzez blokadę receptorów dla dopaminy miało okazać się skuteczną terapią. Posiadała więc charakter bardzo ogólny, nieuwzględniający ani rozróżnienia poszczególnych wymiarów choroby (np. klasyfikacji objawów), ani fizjologicznej roli dopaminy w mózgu. Nadaktywność dopaminergiczna była tu opisywana bez uwzględnienia czynników ryzyka, a także nie były brane pod uwagę zależności pomiędzy nierównowagą stężeń dopaminy w różnych obszarach mózgu, a kliniczną ekspresją objawów.

Druga koncepcja (II) z 1991 roku uwzględniła pełniejsze dane naukowe w porównaniu z poprzednią [28]. Brano w niej pod uwagę zróżnicowaną aktywność dopaminergiczną w poszczególnych regionach mózgu i opisywano schizofrenię nie jako stan globalnej nadaktywności dopaminy, lecz rozróżniano poszczególne aspekty nierównowagi jej neuroprzeżywalności w konkretnych regionach mózgu i w odniesieniu do różnych podtypów receptorów (D_1 , D_2). Główne jej założenie to czołowa hipodopaminergia, której efektem jest hiperdopaminergia w prążkowiu. Negatywne objawy tłumaczono zbyt małą aktywnością neuroprzeżywalności dopaminy w regionach czołowych kory mózgu, a objawy pozytywne nadmierną jej aktywnością w jądrach podkorowych. Również i ta hipoteza miała swoje słabe strony, takie jak brak bezpośrednich danych na temat niskich poziomów dopaminy w korze mózgu, nieuwzględnienie faktu, że zjawiska zachodzące w korze mają bardziej złożony charakter niż sama tylko „hipofrontalność”, brak modelu pozwalającego łączyć opisywane nieprawidłowości ze zjawiskami klinicznymi (np. według jakiego mechanizmu hiperdopaminergia wywołuje urojenia), oraz nieuwzględnienie wiedzy na temat etiologicznych aspektów nierównowagi dopaminergicznej w schizofrenii [27-30].

Trzecia koncepcja (III) (2009) ma cztery podstawowe założenia [28]:

- czynniki ryzyka schizofrenii są powiązane i prowadzą do dysregulacji neuroprzeżywalności dopaminergicznej. Dysregulacja ta, niezależnie od przyczyny, jest punktem wyjścia do rozwinięcia się psychozy w schizofrenii;
- poziom dysregulacji neuroprzeżywalności dopaminy ma miejsce na poziomie kontroli presynaptycznej, a nie, jak dotychczas uważano, postsynaptycznych receptorów D_2 ;
- dysregulacja dopaminergiczna może być łączona raczej z psychozą, niż ze schizofrenią, a przez większość czasu swojego trwania z podatnością na psychozę. Diagnoza jaką uzyskuje jednostka może wynikać z rodzaju czynników prowadzących do wystąpienia psychozy oraz warunków społeczno-kulturowych;

- dysregulacja dopaminy może zmieniać ocenę bodźców przez jednostkę, być może poprzez proces zaburzonego uwydatniania znaczeń.

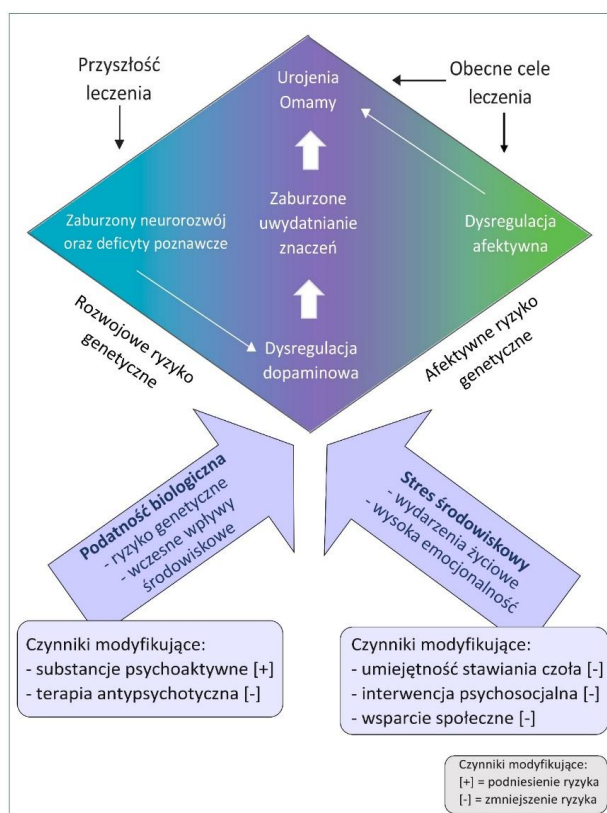
Pierwszy punkt obejmuje czynniki, o których mowa była wcześniej (dotyczące życia płodowego i wczesnego dzieciństwa, środowiskowe, uwarunkowania genetyczne). Zakłada się, że dysfunkcja dopaminergiczna, jako zaburzenie polegające na podwyższeniu poziomu dopaminy w prążkowiu, jest związana właśnie z nimi. Takie założenie zmienia podejście do terapii antypsychotycznej i wynika z obserwacji, że obecnie stosowane środki antypsychotyczne nie leczą pierwotnych nieprawidłowości. Ich działanie dotyczy efektów postsynaptycznych nieprawidłowego uwalniania dopaminy, podczas gdy problem zlokalizowany jest na wcześniejszym, presynaptycznym etapie (punkt drugi).

Trzeci i czwarty punkt odnoszą się do psychozy jako syndromu uwydatnionych znaczeń („salience syndrome”). Dysregulacja dopaminowa w schizofrenii jest tu traktowana jako niezwykle istotna, ale nie jedyna składowa przyczyniająca się do wystąpienia objawów klinicznych. Zmiany w wielu systemach neuronalnych i neuroprzeżywalnościowych, w połączeniu z innymi czynnikami biologicznymi oraz środowiskowymi, prowadzą do nadmiernej aktywności dopaminowej w prążkowiu. Następnie, jeśli psychoza staje się widoczna, osobie przypisywana jest diagnoza schizofrenii. Można powiedzieć, że dysregulacja dopaminergiczna, osiągnąca pewien poziom nasilenia, w połączeniu z odpowiadającymi jej zjawiskami klinicznymi, takimi jak urojenia i omamy, prowadzi do postawienia rozpoznania psychozy i/lub schizofrenii. W tym zawężonym w stosunku do koncepcji I znaczeniu, koncepcja III dotyczy już wyłącznie wystąpienia psychozy w przebiegu schizofrenii, a być może także przebiegu innych zaburzeń. Natomiast jej kluczową klinicznie obserwowaną cechą jest wzmożone uwydatnianie znaczeń przez jednostkę. To zjawisko łączy w sobie zarówno biologiczną podstawę wystąpienia psychozy, jak i uchwytne dla pacjenta zmianę sposobu przeżywania, a także zjawiska istotne z klinicznego punktu widzenia, takie jak formowanie się urojeń [27] (Ryc. 2).

Oprócz dopaminy, należy wziąć pod uwagę również inne neuroprzeżywalności. Wskutek intoksykacji amfetaminą, dopamina jest uwalniana w ośrodkowym układzie nerwowym, co może powodować stany psychotyczne podobne do schizofrenii. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku LSD i psylocybiny (agoniści 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}), czy fencyklidyny i ketaminy (antagoniści NMDA). Można więc przypuszczać, że w patologicznych przypadkach schizofrenii przy rozważaniu mechanizmu należy brać pod uwagę drogi serotonergiczną i glutaminergiczną. Istnieją podstawy, by twierdzić, że te mechanizmy wpływają modulująco na neuroprzeżywalność dopaminergiczną w schizofrenii [30].

3. Farmakologiczne leczenie schizofrenii

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, schizofrenia to choroba ciężka, przewlekła, z okresami nawrotów i remisji. Charakteryzuje ją skrócony czas życia oraz znaczące trudności w funkcjonowaniu w życiu społecznym i zawodowym. Kompleksowa terapia powinna polegać na leczeniu farmakologicznym, interwencji psychospołecznej oraz wsparciu materialnym.



Ryc. 2. Model schizofrenii i powiązanych zaburzeń [5,30].

Celem takiej terapii jest redukcja zachorowalności i śmiertelności poprzez ograniczenie częstości i ciężkości epizodów psychotycznych oraz poprawienie zdolności do działania i jakości życia pacjentów dotkniętych schorzeniem. Po szeregu intuicyjnych działań w pierwszej połowie XX wieku, kamieniem milowym okazało się wprowadzenie do lecznictwa chlorpromazyny, jako pierwszego z antypsychotyków (1952). Jak dotąd opracowano ponad 60 leków antypsychotycznych. Zaklasyfikowano je do dwóch grup: pierwszej generacji - typowych, oraz drugiej generacji - atypowych [31] (Tabela 1).

3.1. Antypsychotyki typowe i atypowe

Pierwsza generacja środków antypsychotycznych, której oddziaływanie polega głównie na blokowaniu receptorów podtypu D_2 , wykazuje dobrą efektywność redukcji objawów pozytywnych schizofrenii (urojeń, omamów). Niestety jej skuteczność względem objawów negatywnych i kognitywnych jest minimalna, czego efektem jest nierzadko niepełnosprawność pacjentów, związana z chorobą. Leki typowe wywołują dodatkowo szereg działań niepożądanych, w tym ostre objawy pozapiramidowe (EPS) i późne dyskinezy [32]. Kłozapina, pierwszy atypowy antypsychotyk, wprowadzona do lecznictwa w końcu lat 60-tych ub. wieku, okazała się wolna od efektów ubocznych charakterystycznych dla leków pierwszej grupy. Co prawda wykazuje inne działania niepożądane, np. agranulocytozę, w związku z czym na kilkanaście lat została wycofana, jednak wyższa efektywność terapeutyczna u pacjentów opornych na leczenie oraz redukcja współczynnika samobójstw stały się powodami przywrócenia tego leku w terapii.

Prace nad poprawą bezpieczeństwa oraz skuteczności terapeutycznej zaowocowały w ciągu ostatniego dwudzie-

stolecia wprowadzeniem na rynek kilkunastu leków drugiej generacji. Oprócz antagonizmu wobec receptora D_2 , wykazują one wpływ na przewodnictwo serotoninergiczne, głównie przez blokadę receptora 5-HT_{2A}. Leki atypowe stopniowo stały się standardem w leczeniu. Wyniki ostatnich badań na dużą skalę, porównujących leki pierwszej i drugiej generacji pokazały, że te drugie ani nie są skuteczniejsze, ani nie wiążą się ze znaczącą poprawą funkcji kognitywnych i socjalnych [31-33]. Nie ma również istotnych korzyści w porównaniu z lekami typowymi u pacjentów z początkiem choroby występującym w młodym wieku [34].

Tabela 1. Antypsychotyki pierwszej i drugiej generacji [31].

Pierwsza generacja antypsychotyków	
1) Fenotiazyny	a) Alifatyczny łańcuch boczny Chlorpromazyna, chlorproetazyna, cjamemazyna, lewomepromazyna, promazyna, triflupromazyna
	b) Piperidynowy łańcuch boczny Mezorydazyna, piperacetazyna, pipoptiazyna, perycjażyna, sulforydazyna, tiorydazyna
	c) Piperazynowy łańcuch boczny Acetofenazyna, butaperazyna, diksyrazyna, flufenazyna perazyna, perfenazyna, prochlorperazyna, tiopropazat, tioproperazyna, trifluoperazyna
2) Butyrofenony	Benperidol, blonanseryna, bromperidol, droperidol, fluanizon, haloperidol, melperon, moperon, pipamperon, timiperon, trifluperidol
3) Tioksanteny	Chlorprotiksen, flupentiksol, fluprotiksen, klopentiksol, klotiksamid, piflutiksol, teflutiksol, tiotiksen, zuklopentiksol
4) Dihydroindolony	Molindon, oksypertin
5) Dibenzoksazepiny	Klotiapina, loksapina
6) Difenyllobutylopiperydyny	Fluspirylen, penfluridol, pimozyd
7) Benzamidy	Nemonaprid, , sulpiryd, sultoprid, tiaprid
8) Iminodibenzyle	Klokapramina, mozapramina
Druga generacja antypsychotyków	
1) Benzo (diazep- lub tiazep-) piny	Asenapina, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, zotepina
2) Indolony i diony	Aripiprazol, iloperidon, lurazidon, paliperidon, perospiron, risperidon, sertindol, ziprasidon
3) Benzamidy	Amisulprid

3.2. Nowe kierunki poszukiwań leków antypsychotycznych

Uważa się, że w nowoczesnej chemii medycznej podstawowymi wyznacznikami badań nad nowymi lekami powinny być wysoka innowacyjność oraz wybitność naukowa [35]. W ostatnim ćwierćwieczu nieraz dość przypadkowe odkrycia doprowadzały do poznania wcześniej nieznanych mechanizmów, mogących być punktem uchwytu w terapii danego schorzenia. Skupiano się głównie na poszukiwaniu

substancji o jednokierunkowym działaniu (STA - *single-target agent*), które miały okazać się „cudownym lekiem”, trafiając idealnie w dobrany cel [36]. Wyniki badań ukazujące większą niż wynika z prognoz genomicznych kompleksowość mechanizmów patologicznych (zarówno wewnątrz-

jak i zewnątrzkomórkowych), zmieniają to podejście. Słuszne wydaje się założenie, że sposobem na wielomechanizmową naturę patologii choroby psychicznej powinna być wielokierunkowa terapia [37]. Substancje wielokierunkowe

Tabela 2. Przykłady nowych leków wielokierunkowych, proponowanych w leczeniu schizofrenii i zaburzeń nastroju [36,38].

	Schizofrenia	Mania dwubiegunowa	Depresja dwubiegunowa	Depresja jednobiegunowa
Substancje stosowane	Aripiprazol Asenapina Iloperidon Kwetiapina Olanzapina Paliperidon Risperidon Ziprasidon	Aripiprazol Asenapina Divalproex Kwetiapina Olanzapina Risperidon Ziprasidon	Divalproex Kwetiapina Lamotrygina Lurazidon Olanzapina+fluoksetyna	Agomelatyna Bupropion Duloksetyna Mirtazapina Wenlafaksyna Wilazodon Wortiooksetyna
Substancje w fazie badań klinicznych	Adoprazyna F15063 Karioprazyna LY2140023 PF-00217830 SSR-181507 Zikronapina			

(MTA - *multi-target agent*) miały wcześniej opinię „brudnych”, obciążonych balastem, a to ze względu na kwestie bezpieczeństwa i skutki uboczne. Ostatnio jednak postuluje się, że rozwój dopasowanych i ulepszonych leków wielokierunkowych jest ważnym elementem zrównoważonej strategii poszukiwania skuteczniejszych terapii głównych chorób psychicznych [36-38] (Tabela 2). Trudność leczenia na polu psychiatrii związana z wielorakimi objawami, w przypadku stosowania leków STA zmusza klinicystów do praktykowania politerapii. Generuje to niestety problemy, takie jak np. niska tolerancja leczenia, niestosowanie się pacjentów do wskazań, czy wysokie koszty [39]. Wydaje się uzasadniony pogląd, że badania nad rozwojem leków wielokierunkowych doprowadzą do powstania następnej generacji terapeutyków.

Nie jest do końca jasne, jak wiele receptorów i jak długo powinno być zaangażowanych, celem przeprowadzenia optymalnej wielokierunkowej terapii, rozpatrywanej pod kątem skuteczności i tolerancji. Wydaje się, że istnieją dwa główne cele w poszukiwaniu nowych substancji - wyzwaniem jest jednocześnie wyeliminowanie niekorzystnej aktywności receptorowej oraz włączenie dodatkowej korzystnej [37]. Zastosowanie tego podejścia w praktyce leczenia schizofrenii przyniosło metodologiczne poszukiwanie środków o podstawie działania w postaci antagonizmu lub częściowego agonizmu D_2 oraz aktywności wobec celów molekularnych takich jak receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ oraz/lub α_2 (adrenergiczny). Założeniem było zminimalizowanie działań niepożądanych przez stłumienie powinowactwa nowych związków do receptorów podtypów α_1 -adrenergicznego, H₁, M₁, i M₃. Istnieje pogląd, że działanie wielokierunkowe może minimalizować niepożądaną aktywność poprzez wzajemne znoszenie się efektów terapeutycznych. Np. antagonizm receptora 5-HT_{2C} może wiązać się z dysregulacją metaboliczną i przybieraniem na wadze, czego nie obserwuje się w przypadku dodatkowo

występującego częściowego agonizmu 5-HT_{1A}, przypuszczalnie limitującego te konsekwencje (przypadek stosowania ziprasidonu).

Dalsza optymalizacja profilu receptorowego leków wykazujących antagonizm/częściowy agonizm D_2 może być źródłem nowej generacji terapeutyków ograniczających występowanie objawów negatywnych i kognitywnych. Dowodem są nowe leki: asenapina, iloperidon, czy lurazidon [37,40]. Ten ostatni związek, oprócz receptorów D_2 , blokuje także 5-HT_{2A}, 5-HT₇ oraz α_{2C} -adrenergiczne, a ponadto jest agonistą receptora serotoniny 5-HT_{1A}. Nie wykazuje on oddziaływania na receptory muskarynowe H₁, 5-HT_{2C} oraz α_1 -adrenergiczne. Jest najsilniejszym z dotychczas zarejestrowanych leków antypsychotycznych, agonistą receptora 5-HT₇, co być może warunkuje jego korzystny wpływ na funkcje kognitywne i objawy afektywne, ponieważ receptor ten bierze udział w regulacji nastroju oraz mechanizmach pamięci [41]. Opisano jego skuteczność antypsychotyczną oraz bezpieczny profil metaboliczny w badaniach ostrej, krótkotrwałej schizofrenii.

Często mówi się o wykorzystaniu mechanizmu obejmującego antagonizm D_2 oraz agonizm 5-HT_{1A}, charakterystycznego dla klozapiny, będącej klinicznym standardem terapeutycznym. Zainteresowanie budzi jej wpływ na deficyty poznawcze. Wydaje się, że zjawisko to zachodzi poprzez receptor 5-HT_{1A} na drodze podwójnego mechanizmu (Tabela 3) - wzmożona aktywacja receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} w korze przedczołowej prowadzi do podniesienia poziomu dopaminy, natomiast agonizm tego receptora w hipokampie stymuluje neurogenezę wieku dorosłego. Skutkuje to polepszeniem pamięci przez poprawienie funkcji odróżniania wzorców [42]. Proces ten jest długofalowy ze względu na oddziaływanie terapeutyku również na receptory umiejscowione presynaptycznie, powodujące inhibicję zwrotną. Ideałem byłoby znalezienie selektywnego agonisty postsynaptycznego 5-HT_{1A} umożliwiają-

jącego natychmiastową interwencję oraz jeszcze większy wpływ na deficyty poznawcze oraz objawy negatywne.

Poszukuje się również leków o innych punktach uchwytu. Ostatnim przykładem może być agonista receptora mGlu2/3 o oznaczeniu LY2140023, posiadający znaczną aktywność antypsychotyczną i lepszy profil metaboliczny w porównaniu z olanzapiną.

Tabela 3. Podwójny mechanizm wpływu agonizmu receptora 5-HT_{1A} na poprawę funkcji poznawczych [42].

Dzień 1	Dzień 7-14	Tygodnie - miesiące
Aktywacja rec. presynaptycznych	Spadek poziomu rec. presynaptycznych	Spadek poziomu rec. presynaptycznych
Aktywacja rec. postsynaptycznych	Wzrost aktywacji rec. postsynaptycznych	Wzrost aktywacji rec. postsynaptycznych
Wzrost poziomu dopaminy w korze przedczołowej	Znaczny wzrost uwalniania dopaminy w korze przedczołowej	Neurogenesa wieku dorosłego
Poprawa pamięci operacyjnej	Znaczna poprawa pamięci operacyjnej	Poprawa funkcji odróżniania wzorców
		Poprawa pamięci epizodycznej
		Znaczna poprawa pamięci operacyjnej

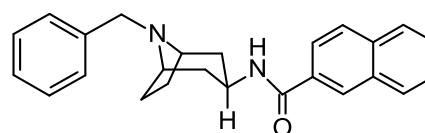
tem zniesienia deficytów poznawczych w chorobie Alzheimera. Jej stosowanie przynosi poprawę objawów pozytywnych, negatywnych oraz niektórych kognitywnych (uczenie się, zapamiętywanie) u pacjentów ze schizofrenią. Związek ten też działa wielokierunkowo, gdyż wykazuje dodatkowo antagonizm wobec receptorów grupy 5-HT₂, lecz aktywność antypsychotyczną przypisuje się agonizmowi M₄. Istnieją w tym wypadku obawy wystąpienia działań niepożądanych związanych z przekaznictwem muskarynowym ze strony układu sercowo-naczyniowego czy pokarmowego. Innym celem ulepszonej terapii symptomów ubytkowych i poznawczych jest nikotynowy receptor α₇. Częściowy agonista tego receptora, DMXB-A, wykazuje efekt poprawy objawów negatywnych, jednak nie odnosi skutków w sferze kognitywnej. Rola receptorów nikotynowych w patofizjologii schizofrenii wymaga dalszych badań.

Minocyklina to z kolei antybiotyk tetracyklinowy o cechach neuroprotektoryjnych. Posiada wielokierunkowe działanie na ścieżki neuronalne poprzez inhibicję metaloproteinaz, MAP-kinazy p-38, kaspaz oraz syntazy tlenu azotu, co powoduje redukcję aktywacji mikrogleju oraz obniżenie wewnątrzkomórkowego poziomu NO. Właściwości przeciwzapalne i antyapoptotyczne tego specyfiku przypuszczalnie umożliwią zastosowanie go w terapii schizofrenii, szczególnie że wykazuje działanie antypsychotyczne i prokognitywne w modelach zwierzęcych oraz w badaniach otwartych u ludzi [37].

3.3. Aktywność antypsychotyczna pochodnych tropanu

W Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM od kilku lat trwają prace nad poszukiwaniem nowych związków o potencjalnym działaniu antypsychotycznym. Pozwoliły one wytypować strukturę wiodącą - związek oznaczony jako Nb₂ (Ryc. 3), który charakteryzuje się wysoką wiązalnością z receptorami D₂ (K_i = 82,4 nM), 5-HT_{1A} (K_i = 303,8 nM) i 5-HT_{2A} (K_i = 2,5 nM). Indeks Meltzera (stosunek pK_i 5-HT_{2A} do pK_i D₂) tego związku wynosi 1,21, dzięki czemu jest on kwalifikowany do związków o potencjalnym atypowym działaniu antypsychotycznym [44].

Postuluje się jednak, aby i w tym wypadku stosować terapię wielokierunkową, włączając w nią dodatkowo antagonistę 5-HT_{2A}, celem poprawy deficytów poznawczych i siły działania. Innym obiecującym mechanizmem jest agonizm receptorów muskarynowych M₁/M₄. Taki profil posiada ksanomelina, substancja pierwotnie opracowana pod ką-



Nb₂

Ryc. 3. N-(8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl)-2-naftamid.

W badaniach behawioralnych stwierdzono, że Nb₂ należy do silnych antagonistów receptora 5-HT_{2A} i słabych antagonistów receptora D₂. Mimo dobrej wiązalności nie wykazuje aktywności funkcjonalnej związanej z receptorem 5-HT_{1A}. Wyzwanie stanowi więc optymalizacja struktury wiodącej w taki sposób, aby otrzymać nowe związki o wysokim stopniu wiązalności z wymienionymi receptorami, które kwalifikowałyby się do dalszych badań farmakologicznych.

Jak wynika z powyższego przeglądu, badania prowadzone są wielokierunkowo, ale droga do rozwiązania problemu skutecznego leczenia schizofrenii jest wciąż daleka.

4. Indeks skrótów

5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} ,	receptory serotonergiczne
5-HT _{2C} , 5-HT ₆ ,	
5-HT ₇	
CNS	(Central Nervous System) - ośrodkowy układ nerwowy
COMT	(Catechol-O-methyltransferase) - katecholo-O-metylotransferaza
D ₁ , D ₂	receptory dopaminergiczne
DAOA	(D-amino acid oxidase activator) - aktywator oksydazy D-aminokwasów
DISC1	(Disrupted-In-Schizophrenia 1) - białko DISC1
EPS	(Extrapyramidal syndrome) - objawy pozapiramidowe
LSD	dietyloamid kwasu D-lizergowego
M ₁ , M ₃ , M ₄	receptory muskarynowe

MAP-kinaza	(<i>Mitogen-activated protein kinase</i>) - kinaza aktywowana mitogenami
MTA	(<i>Multi-target agent</i>) - substancja o działaniu wielokierunkowym
NMDA	(<i>N-methyl-D-aspartate</i>) - kwas N-metylo-D-asparaginowy
STA	(<i>Single-target agent</i>) - substancja o działaniu jednokierunkowym
α_2	receptor adrenergiczny alfa

5. Bibliografia

1. Bilikiewicz A., *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*, PZWL 2006, 270-272.
2. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association 2013, 87-122.
3. Janiec W., *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL 2008, 194-195.
4. Carpenter W.T., Koenig J.I. *Neuropsychopharmacol.* 2008, 33, 2061-2079.
5. van Os J., Kapur S. *Lancet* 2009, 374, 635-645.
6. Moller H.J. *World J. Biol. Psychiatry* 2005, 6, 247-263.
7. Khan A., Lindenmayer J.P., Opler M., Kelley M.E., White L., Compton M., Gao Z., Harvey P.D. *Schizophr. Res. Cog.* 2014, 1, 53-89
8. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. *Epidemiol. Rev.* 2008, 30, 67-76.
9. Castle D.J., Wessely S., Murray R.M., *Br. J. Psychiatry* 1993, 162, 658-664.
10. Perala J., Suvisaari J., Saarni S.I., *Arch. Gen. Psychiatry* 2007, 64, 19-28.
11. Roy M.A., Maziade M., Labbe A., Merette C., *Schizophr. Res.* 2001, 47, 141-147.
12. Beauchamp G., Gagnon A., *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004, 39, 1017-1022.
13. Khashan A.S., Abel K.M., McNamee R., *Arch. Gen. Psychiatry* 2008, 65, 146-152.
14. Brown A.S., *Schizophr. Bull.* 2006, 32, 200-202.
15. Welham J., Isohanni M., Jones P., McGrath J., *Schizophr. Bull.* 2009, 35, 603-623.
16. Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J., *Am. J. Psychiatry* 2008, 165, 579-587.
17. Zammit S., Allebeck P., David A.S., *Arch. Gen. Psychiatry* 2004, 61, 354-360.
18. Krabbendam L., van Os J., *Schizophr. Bull.* 2005, 31, 795-799.
19. Veling W., Susser E., van Os J., Mackenbach, J.P., Selten, J.P., Hoek, H.W., *Am J Psychiatry* 2008, 165, 66-73.
20. D'Souza D.C., Perry E., MacDougall L., *Neuropsychopharmacol.* 2004, 29, 1558-1572.
21. Arendt M., Rosenberg R., Foldager L., Perto G., Munk-Jorgensen P., *Br. J. Psychiatry* 2005, 187, 510-515.
22. Ross C., Margolis R.L., Reading S.A.J., Pletnikov M., Coyle Jt. *Neuron.* 2006, 52, 139-153.
23. Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E., *Science* 2008, 320, 539-543.
24. Moskvina V., Craddock N., Holmans P., *Mol. Psychiatry.* 2009, 14, 252-260.
25. Wohl M., Gorwood P., *Eur. Psychiatry* 2007, 22, 22-26.
26. van Os J., Rutten B.P., Poulton R., *Schizophr. Bull.* 2008, 34, 1066-1082.
27. Kasperska D., Murawiec S., *Psychiatria i Psychoterapia* 2011, Tom 7, Nr 1, 21-30.
28. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M., *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 1474-1486.
29. Howes O., Kapur S., *Schizophr. Bull.* 2009, 35, 549-562.
30. Tsoi D.T.Y., Hunter M.D., Woodruff P.W.R., *Psychiatry* 2008, 7, 404-409.
31. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S., *Schizophr. Res.* 2010, 122, 1-23.
32. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S., *Schizophr. Res.* 2009, 110, 1-23.
33. Swartz M.S., Perkins D.O., Stroup T.S., *Am. J. Psychiatry* 2007, 164, 428-436.
34. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., *Am. J. Psychiatry* 2009, 166, 675-682.
35. Schmid E.F., Smith D.A. *Drug Discov. Today* 2005, 10, 1031-1039.
36. Wong E.H.F., Tarazi F.I., Shahid M. *Pharmacology & Therapeutics* 2010, 126, 173-185.
37. Wong E.H.F., Nikam S.S., Shahid M. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008, 9, 28-36.
38. Schreiber R., Newman-Tancredi A. *Neurobiol. of Learn. and Mem.* 2014, 110, 72-80.
39. Preskorn S.H., Lacey R.L., *J. Psychiatr. Pract.* 2007, 13, 97-105.
40. Bishara D., Taylor D. *Drugs* 2008, 68, 2269-2292.
41. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 481-486.
42. Schreiber R., Newman-Tancredi A. *Neurobiol. of Learn. and Mem.* 2014, 110, 72-80.
43. Newman-Tancredi A., Kleven M. *Arch. Psychiatr. Psychother.*, 2010, 4, 5-11.
44. Słowiński T., Stefanowicz J., Dawidowski M., Kleps J., Czuczwar S., Andres-Mach M., Łuszczki J. J., Nowak G., Stachowicz K., Szewczyk B., Sławińska A., Mazurek A., Pluciński F., Wolska I., Herold F., *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 4474-4488.