

*Od chlorpromazyny do aripiprazolu – zarys farmakoterapii schizofrenii***BUDOWA CHEMICZNA I MECHANIZM DZIAŁANIA WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH***prof. dr hab. Maciej PAWŁOWSKI¹, mgr Łukasz WESTPHAL²**dr hab. Anna WESOŁOWSKA¹*¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,² Poznańskie Zakłady Zielarskie „Herbapol” S.A. w Poznaniu

e-mail: mfm pawlo@cyf-kr.edu.pl

From Chlorpromazine to Aripiprazole – overview of pharmacotherapy in schizophrenia. Selected antipsychotic drugs – chemistry and biochemical mechanism of action

Streszczenie. Badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwpsychotycznych są kontynuowane od lat 50-tych ubiegłego wieku, prowadząc do kolejnych generacji tych preparatów. Stosowane w początkowym okresie typowe leki przeciwpsychotyczne, na czele z chlorpromazyną i haloperidolem, charakteryzują się szerokim spektrum działań niepożądanych, z których szczególnie niebezpieczne są zaburzenia pozapiramidowe, ograniczające stosowanie tych leków. Około 20 lat później wprowadzono nową substancję biologicznie aktywną – klozapinę, która stała się lekiem referencyjnym dla drugiej generacji tzw. nietypowych leków przeciwpsychotycznych, charakteryzujących się mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi. Mimo wielkiego postępu jakim było wprowadzenie klozapiny i innych leków nietypowych, nadal kontynuowane są poszukiwania nowych substancji o działaniu przeciwpsychotycznym, charakteryzujących się odmiennym mechanizmem działania, np. antagonistów postsynaptycznych receptorów dopaminowych D₂, wykazujących równocześnie aktywność antagonistyczną wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i mających cechę częściowych agonistów receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i presynaptycznych receptorów dopaminowych D₂. Pierwszą substancją biologicznie aktywną o takim profilu działania był aripiprazol zarejestrowany przez FDA w 2002 roku.

Słowa kluczowe: aripiprazol, klozapina, nietypowe leki przeciwpsychotyczne, schizofrenia, typowe leki przeciwpsychotyczne.

Summary. The class of antipsychotics has been synthesized since 1950's, leading to the development of other generations of medicines. First generation of antipsychotics has had significant adverse reactions, particularly extrapyramidal symptoms (EPS) that have limited use of these drugs in some cases. Twenty years later, the new substance – clozapine had been discovered and had become the parent compound of the second generation antipsychotics characterized by significantly less intensified side-effects than the first one. Despite this great step forward, researchers have been looking for new substances with different mechanism of action; i.e. not only postsynaptic D₂ antagonistic activity, but also acting as antagonists of 5-HT_{2A} receptors as well as partial agonists of 5-HT_{1A} and presynaptic D₂ receptors. First substance – aripiprazole characterized by such mechanism of action, has been approved by FDA in 2002.

Keywords: aripiprazole, clozapine, atypical antipsychotics, schizophrenia, typical antipsychotics.

Praca przedstawia asortyment leków, które mają zastosowanie w leczeniu schizofrenii, począwszy od najstarszej grupy – pochodnych fenotiazyny, do leku najnowsze-

go – aripiprazolu. Budowę chemiczną tych związków, zależności między ich strukturą a aktywnością oraz, w wielkim skrócie, ich mechanizm działania terapeutycznego

i niepożądanego powiązано z poznaną patofizjologią objawów chorobowych, wskazując równocześnie na aktualne kierunki poszukiwania nowych preparatów skutecznych w leczeniu schizofrenii.

WSTĘP

Historia nowoczesnej farmakoterapii schizofrenii sięga początku lat 50., kiedy to do lecznictwa psychiatrycznego wprowadzono pierwszy, nowoczesny wówczas lek przeciwpsychotyczny – chlorpromazynę. Wprowadzenie tego neuroleptyku stało się przełomem w terapii schizofrenii, ponieważ pozwoliło na znaczną poprawę jakości życia ludzi cierpiących na tę chorobę i jednocześnie na redukcję czasu oraz liczby hospitalizacji w zamkniętych ośrodkach psychiatrycznych, zmniejszając tym samym koszty leczenia.

Odkrycie chlorpromazyny było w znacznej mierze kwestią przypadku. W roku 1950, gdy francuski chirurg dr Laborit, aby zminimalizować powikłania pooperacyjne spowodowane przez stres, eksperymentując ze środkami przeciwhistaminowymi, zwrócił uwagę na związek, który cechował się silnie wyrażonym działaniem sedatywnym. Związkiem tym była właśnie chlorpromazyna. Obserwując zachowanie pacjentów, u których zastosowano ten środek, chirurg stwierdził silny efekt farmakodynamiczny, który określił mianem „chemicznej lobotomii”. Zarekomendował ów związek swoim kolegom psychiatrom, co w konsekwencji spowodowało, że w roku 1952 chlorpromazyna została po raz pierwszy zastosowana klinicznie w wojskowym szpitalu Val de Grace w Paryżu. Stała się ona w ten sposób nowoczesnym lekiem przeciwpsychotycznym, zapoczątkowując badania nad patofizjologią oraz metodami farmakoterapii tej choroby [1].

Objawy schizofrenii możemy podzielić generalnie na trzy kategorie: 1) objawy pozytywne (wytwórcze), do których zalicza się urojenia, omamy, zaburzenia myślenia i percepcji, niepokój i pobudzenie ruchowe; 2) objawy negatywne (ubytkowe), czyli stopień afektywne, apatia, brak sponta-

niczności, wycofanie emocjonalne, bezwolność, 3) zaburzenia procesów kognitywnych (poznawczych). W związku z powyższym kompleksowa terapia schizofrenii powinna uwzględniać każdą z tych trzech grup objawów, ponieważ tylko taki rodzaj terapii jest w stanie zapewnić pacjentowi w miarę normalny komfort życia.

Leki pierwszej generacji, jak chlorpromazyna i haloperidol (tj. odpowiednio pochodne fenotiazyny i butyrofenonu), wywierają działanie terapeutyczne głównie w zakresie komponentu pozytywnego choroby, a w znacznie mniejszym stopniu przeciwdziałają objawom negatywnym. Leki te wykazują szereg działań niepożądanych, zwłaszcza objawów pozapiramidowych (ang. *EPS – extrapyramidal symptoms*), które wpływają na pogorszenie subiektywnie odczuwanego komfortu życia pacjenta. Nauka uczyniła wiele, by zminimalizować działania niepożądane tych leków, musiało jednak minąć wiele lat, zanim nowe preparaty, pozbawione większości wad leków starszej generacji, trafiły do powszechnego stosowania.

NEUROFIZJOLOGICZNE PODŁOŻE SCHIZOFRENII – ZARYS MECHANIZMU DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH

Rosnąca wiedza na temat mechanizmów patofizjologicznych schizofrenii szła w parze z rozwojem metod farmakoterapii tej choroby. Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych próbowano wyjaśnić od czasu wprowadzenia do kliniki chlorpromazyny, ale pierwszą spójną hipotezę sformułowano dopiero 11 lat później, tj. w roku 1963. Hipoteza ta, określana mianem „dopaminowej koncepcji schizofrenii”, została wprowadzona przez Carlssona i Linquista, którzy jako pierwsi powiązali efekt przeciwpsychotyczny z blokowaniem mózgowych receptorów dopaminergicznych. Po kolejnych 12 latach hipotezę tę potwierdził Creese, który za pomocą krystalografii rentgenowskiej stwierdził, że taka blokada faktycznie ma miejsce. Wraz z kolejnymi odkryciami naukowymi sprecyzowano mechanizm

Wprowadzenie chlorpromazyny stało się przełomem w terapii schizofrenii, ponieważ pozwoliło na znaczną poprawę jakości życia ludzi cierpiących na tę chorobę i jednocześnie na redukcję czasu oraz liczby hospitalizacji w zamkniętych ośrodkach psychiatrycznych.

Chlorpromazyna stała się w ten sposób nowoczesnym lekiem przeciwpsychotycznym, zapoczątkowując badania nad patofizjologią oraz metodami farmakoterapii tej choroby.



Terapeutyczny wpływ leku w zakresie objawów pozytywnych schizofrenii wiąże się z blokadą postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych D_2 zlokalizowanych w układzie mezolimbicznym.

- działania związków wykazujących właściwości przeciwpsychotyczne w odniesieniu do tejże koncepcji schizofrenii. Udowodniono, że terapeutyczny wpływ leku w zakresie objawów pozytywnych schizofrenii wiąże się z blokadą postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych D_2 zlokalizowanych w układzie mezolimbicznym [1]. Taki komponent profilu farmakologicznego związku mającego posiadać aktywność przeciwpsychotyczną jest zasadniczo aktualny również dzisiaj, za czym przemawia wiele dowodów klinicznych i farmakologicznych. Oprócz zaakceptowanej dopaminowej hiperfunkcji układu mezolimbicznego w schizofrenii nowsze teorie podkreślają także możliwość dysfunkcji połączeń korowo-prążkowiowych, osłabienie funkcji kory czołowej, zaburzenia funkcji jąder półleżących przegrody i hipokampa. Ostatnio podkreśla się jednak, że zaburzenia układu dopaminowego wydają się tylko pierwszym etapem, który uruchamia właściwy, nieznan w pełni i złożony mechanizm patologiczny schizofrenii. W procesach tych, a w szczególności w powstawaniu objawów negatywnych, mogą uczestniczyć także inne układy neuroprzekaznikowe, np. układ serotonergiczny (poprzez receptory $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$ i $5-HT_7$), układ glutaminergiczny – za pośrednictwem kompleksu receptorowego NMDA – oraz układ cholinergiczny, poprzez receptory muskarynowe.

Najpoważniejszym zagrożeniem klasycznej terapii neuroleptycznej jest osłabienie przekazywania dopaminergicznego wywołane poprzez blokadę receptorów D_2 zlokalizowanych w innych niż układ mezolimbiczny rejonach mózgu.

Najpoważniejszym zagrożeniem klasycznej terapii neuroleptycznej jest osłabienie przekazywania dopaminergicznego wywołane poprzez blokadę receptorów D_2 , zlokalizowanych w innych niż układ mezolimbiczny rejonach mózgu. U podstaw patogenetycznych większości tych objawów leżą zaburzenia transmisji dopaminergicznej w szlaku czarnoprążkowiowym wywołane długotrwałą blokadą obecnych tam receptorów D_2 , która nie ma wpływu na efekt przeciwpsychotyczny, ale powoduje wystąpienie działań niepożądanych, które określa się jako EPS. Do objawów tych zaliczamy dyskinezy ostre, akatyzyje, parkinsonizm polekowy oraz tzw. dyskinezy późne. Unikając dalszego zagłębiania się w patomechanizmy

EPS, należy podkreślić najistotniejszy fakt: że występowanie tych objawów ściśle wiąże się z silną i długotrwałą blokadą receptorów D_2 w regionie prążkowiego. Nowsze neuroleptyki (drugiej generacji) charakteryzują się nieporównywalnie niższym potencjałem wywoływania objawów tego typu, co wiąże się z ich odmiennym mechanizmem działania, a w szczególności ze słabszym efektem blokującym receptory D_2 i silniejszym wpływem agonistyczno-antagonistycznym na receptory D_1 , D_3 , $5-HT_{1A}$ oraz $5-HT_{2A}$.

Blokada receptorów D_2 znajdujących się w szlaku guzkowo-lejkowym wywołuje zniesienie hamującego działania dopaminy na wytwarzanie prolaktostatyny, czego bezpośrednią konsekwencją jest wzrost wydzielania prolaktyny oraz występowanie zależnych od jej zwiększonego poziomu objawów mlekotoku i ginekomastii.

Kolejnym ważnym mechanizmem wpływu antagonistów receptorów D_2 na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego jest blokada tych receptorów w obszarze strefy chemorecepcyjnej opuszki węchowej, czego efektem jest działanie przeciwwymiotne, wykorzystywane w chorobie lokomocyjnej i dla przeciwdziałania odruchom wymiotnym w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE PIERWSZEJ GENERACJI: CHLORPROMAZYNA I HALOPERIDOL

Chlorpromazyne jest głównym przedstawicielem trójcyklicznych neuroleptyków pochodnych fenotiazyny. Z chemicznego punktu widzenia lek ten jest związkiem, który posiada w swojej strukturze układ dwóch pierścieni benzenu, „spiętych” przez atomy siarki i azotu oraz przyłączony do tej struktury trójwęglowy łańcuch alkilowy zawierający III-rzędową grupę aminową (R_1). Zamiana atomu azotu układu fenotiazyny na węgiel z podwójnym wiązaniem, który łączy podstawnik R_1 , daje układ tioksantenu.

Trzy sześciocłonowe pierścienie tego szkieletu pozostają w układzie koplanarnym, tworząc strukturę „zagiętą”, wyznacza-

jącą odpowiedni kąt interplanarny, który np. w chlorpromazynie wynosi 155° [2]. Obecność podstawnika aminoalkilowego jest absolutnie niezbędna do uzyskania aktywności przeciwpsychotycznej tych pochodnych. Najsilniejszy efekt wykazują związki posiadające ugrupowanie propylenowe w podstawniku, wiążące III-rzędowy atom azotu podstawnika z azotem układu trójcyklicznego. W przypadku zmiany długości tego łańcucha aktywność przeciwpsychotyczna związku spada, a jego profil farmakologiczny ulega zmianie. Przykładowo, skracając łańcuch do długości dwóch atomów węgla, uzyskuje się bardziej nasilony komponent przeciwhistaminowy [3]. Dodatkowo podstawnik aminoalkilowy zajmuje miejsce w przestrzeni odpowiadające minimum energetycznemu i przybiera konformację, w której III-rzędowa grupa aminowa znajduje się bliżej pierścienia aromatycznego z dodatkowym podstawnikiem, zapewniając w ten sposób podobieństwo do konformacji endogennego neuroprzekaznika – dopaminy, oraz powinowactwo tych pochodnych do receptorów dopaminergicznych.

Modyfikacja podstawnika aminoalkilowego doprowadziła do otrzymania pochodnych z ugrupowaniem piperydynowym (grupa rydazyny) oraz piperazynowym (grupa perazyny i fenazyny). Każda z tych podgrup różni się nieco profilem działania klinicznego, np. aktywność przeciwpsychotyczna jest najwyższa w przypadku leków zawierających układ piperazyny, niższa w przypadku preparatów zawierających ugrupowanie piperydynowe, a najniższa w grupie pochodnych dialkiloaminoalfatycznych. W ślad za wyższą aktywnością przeciwpsychotyczną idzie niepożądane działanie pozapiramidowe i wywoływanie parkinsonizmu polekowego.

Obecność dodatkowego podstawnika w układzie trójcyklicznym (R_2) nie jest obojętna, jednakże większość stosowanych klinicznie klasycznych neuroleptyków trójcyklicznych podstawnik ten posiada, a jego obecność potęguje aktywność przeciwpsychotyczną związku. Podstawnik ten ma charakter elektroujemny (np. $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$), a co za tym idzie – jego obecność decyduje

o gęstości elektronowej wewnątrz struktury heterocyklicznej, zwłaszcza na atomach azotu i siarki. Pomiedzy atomami znajdującymi się w łańcuchu podstawnika aminoalkilowego a elektroujemną grupą umiejscowioną w strukturze trójpierścieniowej mogą zachodzić interakcje przy udziale sił Van der Waalsa, które powodują zmianę konformacji cząsteczki, bardziej zbliżając ją do konformacji dopaminy. Mechanizm ten wyjaśnia wyższe powinowactwo leków posiadających grupę CF_3 w stosunku do preparatów mających w tej pozycji atom chloru, także wzrost siły działania leków zawierających układ piperazyny w podstawniku aminoalkilowym w stosunku do preparatów zawierających ugrupowanie dialkiloaminoalkilowe. Wzrost siły działania przeciwpsychotycznego leków zawierających grupę hydroksytylopiperazynową w porównaniu z analogami zawierającymi grupę metylopiperazynową jest również wynikiem obecności odpowiednich podstawników przy węglu struktury trójpierścieniowej [4].

Wprowadzenie w miejsce azotu układu trójcyklicznego atomu węgla obdarzonego parą p-elektronów (pochodne tioksantenu) jest przykładem modyfikacji chemicznej, która nie narusza konfiguracji elektronowej i zachowuje aktywność przeciwpsychotyczną tych pochodnych zbliżoną do działania neuroleptycznego fenotiazyn. Obecność dodatkowego podstawnika w strukturach tych pochodnych decyduje o przewadze aktywności przeciwpsychotycznej izomeru (*Z*)-*cis* nad formą (*E*)-*trans* pochodnych tioksantenu [4].

Większość substancji, które są uznanymi lekami, wykazuje powinowactwo do więcej niż jednego typu receptora, wywołując w konsekwencji wielokierunkowe efekty, mające przeważnie charakter działań niepożądanych, chociaż w pewnych przypadkach mogące wzmacniać efekt terapeutyczny leku. Pochodne fenotiazyny wiążą się nie tylko z receptorami D_2 (patrz wyżej), ale również z receptorami D_1 oraz receptorami dla innych neuroprzekazników, tj. adrenergicznymi α_1 i α_2 , histaminowymi H_1 , muskarynowymi M_1 oraz serotoninergicznymi

Pomiedzy atomami znajdującymi się w łańcuchu podstawnika aminoalkilowego a elektroujemną grupą umiejscowioną w strukturze trójpierścieniowej mogą zachodzić interakcje przy udziale sił Van der Waalsa, które powodują zmianę konformacji cząsteczki, bardziej zbliżając ją do konformacji dopaminy.



- 5-HT_{1A/2A}. Wieloreceptorowe działanie chlorpromazyny ($\alpha_1 = 5\text{-HT}_{2A} > D_2 > D_1$) i innych neuroleptyków ma istotne znaczenie kliniczne w kompleksowej farmakoterapii schizofrenii. Chlorpromazyna poza działaniem antagonistycznym wobec receptorów D₂ i D₁ jest silnym antagonistą receptora α_1 , co wyraża się w jej niepożądanym działaniu hipotensyjnym, sedacyjnym, wywoływaniu odruchowej tachykardii, suchości w ustach i odczucia zatkania nosa. Wpływ na receptor M₁ wiąże się z występowaniem ośrodkowego oraz obwodowego efektu cholinolitycznego, co w pierwszym przypadku wyraża się majaczeniem, drgawkami, zaburzeniami pamięci, zaś w drugim – zaparciami, zatrzymaniem moczu, zamazaniem ostrości widzenia, spadkiem wydzielania śluzówek czy wpływem na układ sercowo-naczyniowy. Antagonizm w stosunku do receptora H₁ wywołuje sedację i senność, wzrost łaknienia i przyrost masy ciała, zaburzenia ejakulacji oraz hipotonię ortostatyczną. Poszczególne pochodne fenotiazyny różnią się pomiędzy sobą powinowactwem do poszczególnych receptorów – np. powinowactwo lewomepromazyny w stosunku do receptora α_2 jest znacząco wyższe w porównaniu z chlorpromazyną [5]. Jest to związane ze strukturą przestrzenną cząsteczki, z rozgałęzieniem łańcucha podstawnika aminoalkilowego i charakterem podstawnika w układzie trójcyklicznym, których budowa determinuje wartości stałych dysocjacji odpowiednich kompleksów ligand – receptor [6].

Do grupy neuroleptyków trójpierścieniowych o cechach „typowych” zaliczamy również pochodne tioksantenu oraz – według większości autorów – spośród pochodnych dibenzoepiny: loksapinę, klotiapinę oraz zotepinę.

Drugą grupę neuroleptyków, które określa się mianem typowych, są pochodne butyrofenonu.

Oprócz pochodnych fenotiazyny do grupy neuroleptyków trójpierścieniowych o cechach „typowych” zaliczamy również pochodne tioksantenu oraz – według większości autorów – spośród pochodnych dibenzoepiny: loksapinę, klotiapinę oraz zotepinę.

Pochodne tioksantenu wprowadzono do leczenia psychiatrycznego wkrótce po pochodnych fenotiazyny. Jak wspomniano wyżej, ich budowa chemiczna jest zbliżona do fenotiazyn; różnią się one jednak obecnością węgla o strukturze sp², który podstawiono w układzie trójcyklicznym zamiast atomu azotu o strukturze sp³, skutkiem czego łań-

cuch alkilenowy związków tej grupy zaczyna się podwójnym wiązaniem. Leki tej grupy występują w postaci stereoizomerów: *cis*(Z) oraz *trans*(E). Forma *cis*, ze względu na swoją budowę najbardziej odpowiadająca konformacji dopaminy, cechuje się wysokim powinowactwem do receptorów dopaminergicznych, a w szczególności typu D₁. Taki profil działania różni *cis*-tioksanteny od innych neuroleptyków trójpierścieniowych.

Struktura trójpierścieniowa, zarówno fenotiazyny jak i tioksantenu, cechuje się wysokim stopniem lipofilności. Obecność III-rzędowej aminy alifatycznej w podstawniku aminoalkilowym lub aminoalkilidennym daje możliwość rozpuszczenia w fizjologicznym pH przez protonowanie grupy aminowej oraz jest ważna z punktu widzenia postaci leku, gdyż daje możliwość tworzenia trwałych w roztworze soli z kwasami. Budowa podstawników, a zwłaszcza rodzaj zasadowego ugrupowania o strukturze III-rzędowej aminy, może w istotny sposób wpływać na właściwości farmakokinetyczne leków tej grupy. Np. grupa hydroksylowa w strukturze hydroksyetylopiperazyny (perfenazyna, flufenazyna) powoduje wzrost tolerancji leku, zwiększa jego wchłanianie oraz penetrację, zwłaszcza po podaniu pozajelitowym. Grupa ta łatwo ulega estryfikacji długołańcuchowymi kwasami alkilokarboksyłowymi, tworząc estry, które są stosowane jako proleki o przedłużonym działaniu (forma depot, np. dekanian flufenazyny). Obecność atomów fluorowców w układzie trójcyklicznym przyczynia się do wzrostu dostępności biologicznej preparatu, a leki posiadające nieodszczepialną grupę CF₃ charakteryzują się dobrą tolerancją.

Drugą grupą neuroleptyków, które określa się mianem typowych, są pochodne butyrofenonu. Macierzysty związek z tej grupy – haloperidol otrzymano na początku roku 1958, podczas badań nad nowymi analgetykami o strukturze zbliżonej do meperydyny. Ponieważ profil farmakologiczny otrzymanego związku był podobny do chlorpromazyny, badania kliniczne potoczyły się błyskawicznie i wkrótce związek ten wprowadzono do kliniki. W ciągu następných lat wprowa-

dzono kilkanaście preparatów z grupy butyrofenonów, wykazujących działanie przeciwpsychotyczne. Modelowy haloperidol oraz stosowany w neuroleptanalgezi droperidol są szeroko stosowane do dzisiaj [1].

Układ podstawowy tej grupy leków to butyrofenon (keton alifatyczno-aromatyczny), którego część łańcuchową stanowi reszta acylowa kwasu masłowego (butyryl) podstawiona w położeniu 4 pochodną piperidyny o charakterze zasadowym. Analiza SAR (ang. *structure-activity relationship*) przeprowadzona w tej grupie wykazała, że dla działania przeciwpsychotycznego konieczna jest obecność ugrupowania fenolowego. Zastąpienie go ugrupowaniem tioketonowym, fenoksylovym, fenyloolefinowym obniża siłę działania leku. Obecność w pozycji *para* pierścienia aromatycznego atomu fluorowca lub innego podstawnika zbliżonego charakterem elektroujemnym, obecność III-rzędowej grupy aminowej oraz planarny podstawnik w położeniu 4 układu heterocyklicznego, obecność donora wiązania wodorowego (cykliczny amid, hydroksyl) w odległości 3,5-6,5 Å od wolnej pary elektronowej atomu azotu znacząco potęguje aktywność przeciwpsychotyczną takich pochodnych [7].

Podobnie jak fenotiazyny butyrofenony są związkami lipofilnymi. Obecność III-rzędowej grupy aminowej warunkuje protonowanie *in vivo* i tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami, co wykorzystywane jest do podawania tych leków w postaci roztworów do wstrzyknięć.

W leczeniu psychiatrycznym stosuje się kilkanaście pochodnych butyrofenonu. Ich profil farmakologiczny różni się od pochodnych fenotiazyny silnym powinowactwem do receptorów D₂, przy jednocześnie słabszym powinowactwie do większości innych receptorów. Związki te wykazują silne działanie przeciwpsychotyczne (na objawy pozytywne) i uspokajające. Z wyjątkiem melperonu oraz pipamperonu, charakteryzujących się słabym działaniem neuroleptycznym, pochodne butyrofenonu wnoszą wysokie ryzyko wywołania zaburzeń pozapiramidowych, prowadzących do parkin-

sonizmu polekowego. Ponadto charakteryzują się one brakiem działania cholinolitycznego i przeciwhistaminowego oraz słabym działaniem adrenolitycznym. Ze względu na różnice w budowie chemicznej związków należących do tej grupy również u poszczególnych preparatów występują różnice w profilu farmakologicznym.

Zarówno pochodne fenotiazyny jak i butyrofenonu mają ugruntowaną pozycję w leczeniu psychiatrycznym. Są one w wielu przypadkach lekami pierwszego rzutu. Haloperidol jest praktycznie niezastąpiony w leczeniu ostrej fazy psychozy. Istotne znaczenie ma również fakt, że leki należące do powyżej opisanych grup posiadają niską cenę w porównaniu z lekami nowszymi, drugiej generacji.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE DRUGIEJ GENERACJI: KLOZAPINA I RISPERIDON

Pierwsze informacje dotyczące klozapiny pojawiły się w „Medical Journal of Vienna” w roku 1966. Mniej więcej w tym samym czasie grupa niemieckich psychiatrów przedstawiła swoją pracę o klozapinie na V Kongresie Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum w Waszyngtonie. Mimo obiecujących danych dotyczących działania tego leku jego stosowanie kliniczne rozpoczęło się z opóźnieniem, bo dopiero w roku 1972. W Stanach Zjednoczonych klozapinę wprowadzono do terapii jeszcze później, czego przyczyną było jej działanie hipotensyjne oraz zdolność do wywoływania napadów drgawkowych. Gdy w roku 1975 pojawiły się doniesienia o przypadkach agranulocytozy, nawet ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów stosujących klozapinę, terapia tym lekiem została praktycznie zaniechana. Wróciła jednak do łask w Stanach Zjednoczonych po upływie prawie dekady jako preparat stosowany w terapii szczególnych przypadków schizofrenii. Pod koniec lat 80. badacze byli zgodni, że zastosowanie klozapiny wyraźnie obniża ryzyko wystąpienia EPS z 61% do 33%, następuje redukcja

W leczeniu psychiatrycznym stosuje się kilkanaście pochodnych butyrofenonu. Ich profil farmakologiczny różni się od pochodnych fenotiazyny silnym powinowactwem do receptorów D₂, przy jednocześnie słabszym powinowactwie do większości innych receptorów.



- prawdopodobieństwa wystąpienia późnych dyskinez aż o 84-85% oraz wzrasta efektywność terapii w przypadku schizofrenii lekoopornej o 86-87% [1]. Klozapina okazała się neuroleptykiem bardziej skutecznym klinicznie od dotychczas stosowanych preparatów, a także pierwszym lekiem, który miał wpływ zarówno na objawy negatywne schizofrenii jak na objawy pozytywne. Dodatkowo podczas jej stosowania zauważono spadek deficytu poznawczego oraz stabilizację nastroju pacjentów. Lek ten po upływie prawie trzech dekad otworzył nowe perspektywy w rozwoju neuropsychofarmakologii oraz w leczeniu schizofrenii. Klozapina stała się prototypem kolejnej generacji neuroleptyków, określanej mianem „neuroleptyków atypowych”.

Klozapina okazała się neuroleptykiem bardziej skutecznym klinicznie od dotychczas stosowanych preparatów, a także pierwszym lekiem, który miał wpływ zarówno na objawy negatywne schizofrenii jak na objawy pozytywne. Lek ten po upływie prawie trzech dekad otworzył nowe perspektywy w rozwoju neuropsychofarmakologii oraz w leczeniu schizofrenii.

Termin „neuroleptyk atypowy” został stworzony specjalnie dla klozapiny, aby podkreślić różnicę między tym lekiem a pozostałymi, dostępnymi wówczas preparatami. Chciano w ten sposób uwidocznić efekty terapeutyczne oraz działania uboczne terapii tym preparatem, niespotykane w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych. Od późnych lat 70. termin ten był używany dla leków, które w znacznie mniejszym stopniu wywoływały EPS oraz wykazywały działanie hipotensyjne. Gdy w latach 80., posługując się metodami badań radioizotopowych, udowodniono profil receptorowy klozapiny, termin „neuroleptyk atypowy” nabrał dodatkowego znaczenia. Wraz z nowym schematem klasyfikacji neuroleptyków na podstawie ich działania receptorowego pojawił się też nowy kierunek w poszukiwaniu leków przeciwpsychotycznych. Rozpoczęto badania związków o specyficznym profilu receptorowym, które – tak jak klozapina – byłyby skuteczne w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych, zmniejszałyby deficyt poznawczy oraz dających dużo słabsze możliwości wystąpienia niepożądanych EPS.

Cechy atypowości mogą występować niezależnie od wpływu na układ serotonergiczny. Przykładem związków o takim mechanizmie jest amisulpryd, który wykazuje działanie atypowe poprzez selektywny wpływ na receptory D_2 i D_3 zlokalizowane w układzie limbicznym.

Obecnie za główny mechanizm redukcji objawów negatywnych uznaje się oddziaływanie poprzez układ serotonergiczny, a ściślej antagonizm w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i/lub agonizm wobec recepto-

ra 5-HT_{1A}. Blokada tych receptorów, umiejscowionych na neuronach dopaminergicznych, powoduje nasilenie transmisji dopaminergicznej w szlaku mezoaktywalnym. Dodatkowo nasilenie transmisji w szlaku czarnoprążkowiowym na zasadzie dysinhibicji redukuje pojawianie się EPS [8]. Aby neuroleptyk spełniał kryteria atypowości, powinien cechować się tzw. stałą Meltzera, tzn. stosunek powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A} i D₂ powinien być większy lub równy wartości 1,12. Wartości tej stałej niższe od 1,09 są charakterystyczne dla neuroleptyków klasycznych [9, 10]. Inne stałe, np. D₂/D₃, D₂/D₄ według jednych autorów nie mają znaczenia dla różnicowania neuroleptyków na klasyczne i atypowe, według innych – zdają się odgrywać pewną rolę [11]. Jak już wspomniano, zdolność leku do wywoływania EPS jest zależna od stopnia jego wiązania z receptorami D₂ i ma szczególne znaczenie po zastosowaniu wielokrotnej dawki. Brak EPS występuje przy niskim powinowactwie leku do receptorów D₂ i wówczas powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} nie wydaje się mieć istotnego znaczenia. Przy wysokim powinowactwie leku do receptorów D₂ nawet znaczące wiązanie z receptorami 5-HT_{2A} nie stanowi o „atypowości” związku [12].

Kolejnym, bardzo ważnym aspektem atypowości jest czas blokady receptora D₂, bezpośrednio powiązany ze stałą dysocjacji kompleksu ligand-receptor (K_d). Neuroleptyki klasyczne blokują receptor D₂ silnie i długotrwale, a ich wartości stałej dysocjacji są niższe od wartości K_d dla dopaminy. Neuroleptyki atypowe tworzą kompleks ligand-receptor o znacznie krótszym okresie trwania; wartości ich stałych dysocjacji są wyższe niż wartość K_d dopaminy [13].

Warto nadmienić, że cechy atypowości mogą występować niezależnie od wpływu na układ serotonergiczny. Przykładem związków o takim mechanizmie jest amisulpryd, który wykazuje działanie atypowe poprzez selektywny wpływ na receptory D₂ i D₃ zlokalizowane w układzie limbicznym [14, 15].

Wykazano ponadto odmienny wpływ atypowych neuroleptyków na inne układy neu-

roprzeakaźnikowe, np. glutaminianergiczny. Niektóre z neuroleptyków drugiej generacji antagonizują eksperymentalnie wywołaną hipofunkcję kompleksu receptorowego NMDA, która wydaje się być zaangażowana w patofizjologię schizofrenii. Mechanizm ten został udowodniony na poziomie molekularnym i znajduje uzasadnienie w testach behawioralnych. Potwierdza on pośrednio hipotezę glutaminianergiczną schizofrenii, która wiąże przyczynę tej choroby z upośledzeniem stymulacji receptorów NMDA. Klozapina i jej nowszy analog olanzapina hamują elektrofizjologiczne efekty antagonistów NMDA (np. fencyklidyny) w niektórych obszarach mózgu i osłabiają wywołany tymi antagonistami tzw. deficyt PPI (ang. *prepulse inhibition*), poprawiając w ten sposób zachowania socjalne. W tym „akustycznym” modelu bramkowania sensomotorycznego słaby sygnał (*prepulse*), wygenerowany na bardzo krótki okres przed właściwym, silniejszym bodźcem (*pulse*), osłabia reakcję awersyjną na ten bodziec. Charakterystyczną, nieprawidłową reakcją w tym teście można zaobserwować u pacjentów cierpiących na schizofrenię oraz chorobę Alzheimera, co może mieć znaczenie diagnostyczne. Wywołana ketaminą aktywacja procesów metabolicznych w mózgu jest blokowana przez jednorazowe podanie dużej dawki klozapiny lub olanzapiny. Efektów tych nie wywołują klasyczne neuroleptyki z grupy butyrofenonów. Klozapina i olanzapina nie wykazują powinowactwa do receptorów glutaminianergicznych i NMDA, tak więc zaobserwowane prawidłowości są trudne do wyjaśnienia. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że biologicznie aktywny metabolit klozapiny – N-desmetyloklozapina, jest silnym, allosterycznym agonistą receptora muskarynowego M_1 i może pośrednio regulować transmisję z udziałem receptorów NMDA zlokalizowanych w hipokampie [14].

Klozapina jest pochodną dibenzodiazepiny. W budowie tego związku możemy wyszczególnić trójpierścieniową strukturę połączoną z układem piperazyny. Wiązanie podwójne pomiędzy atomem azotu diazepi-

ny i węglem połączonym z piperazyną reprezentuje hybrydyzację sp^2 obu atomów, podczas gdy wiązania pojedyncze charakteryzują się hybrydyzacją typu sp^3 (pochodne fenotiazyny). Kąty wiązań podwójnych różnią się od kątów ich pojedynczych odpowiedników i wynoszą 120° (kąt wiązania pojedynczego wynosi $109,25^\circ$). Skutkiem tego jest spłaszczenie cząsteczki w rejonie wiązania podwójnego, co może mieć istotne znaczenie podczas procesu „dokowania” leku do receptora. Heterocykliczna struktura klozapiny reprezentuje konformację zbliżoną do planarnej, a jej kąt interplanarny wynosi 125° [2]. Analogicznie jak w przypadku pochodnych fenotiazyny ze strukturą trójkątną wiążą się dwa podstawniki: elektroujemny atom chloru w pozycji 8 oraz ugrupowanie N-metylo-piperazynowe w położeniu 11. Obecność podstawnika piperazynowego warunkuje aktywność antagonistyczną wobec receptorów dopaminergicznych oraz serotonergicznych. Pierścień piperazynowy może obracać się wokół wiązania z centralnym, siedmioczłonowym pierścieniem struktury heterocyklicznej i przyjmować orientację pseudoaksjalną lub pseudoekwatorialną. Trójpierścieniowa struktura może wówczas ulegać inwersji, tworząc dwa uprzywilejowane konformery. Sugeruje się, że taka inwersja struktury trójpierścieniowej może zachodzić również w warunkach fizjologicznych [16].

Struktura dibenzodiazepiny należy do większej grupy związków chemicznych zwanych dibenzoepinami, których cechą charakterystyczną jest obecność siedmioczłonowego pierścienia centralnego. Do tej grupy związków, oprócz klozapiny, należą inne leki o działaniu przeciwpsychotycznym. Są to pochodne dibenzooksazepiny (loksapina), pochodne dibenzotiazepiny (klotiapina, kwetiapina) oraz pochodne dibenzotiepiny (zotepina). Stosunkowo niedawno została wprowadzona do leczenia nowa pochodna tienobenzodiazepiny – olanzapina.

Szerokie badania mające na celu dokładniejsze wyjaśnienie zależności pomiędzy budową klozapiny a jej profilem receptorowym [analiza CoMFA (ang. *Comparative*



- *Molecular Field Analysis*]) wykazały, że atom azotu w położeniu 5 może być zastąpiony innym hydrofilnym atomem (np. S) lub ugrupowaniem, co nie zmienia powinowactwa takich pochodnych do receptorów D_2 , a redukuje możliwość wywoływania agranulocytozy [16]. Nowsze pochodne klozapiny (np. olanzapina) posiadają wprawdzie atom azotu w pozycji 5, lecz ze względu na wysoką efektywność ich dawka terapeutyczna jest niższa. Próbując modyfikować strukturę podstawnika w położeniu 11, wykazano, że struktura N4-metylo-piperazyny jest optymalna dla uzyskania aktywności przeciwpsychotycznej. Zamiana grupy metylowej na większe podstawniki prowadzi do zmiany powinowactwa pochodnych do receptorów D_{1-4} oraz $5-HT_{2A}$, a zastąpienie struktury piperazyny jej niższymi lub wyższymi homologami powoduje spadek powinowactwa do wszystkich badanych receptorów [17]. Ponadto charakterzasadowy ugrupowania piperazynowego w pozycji 11 ma znaczenie w tworzeniu rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami.

Po zastosowaniu wysokich dawek klozapiny (125-600 mg) następuje blokada receptorów $5-HT_{2A}$ (84-94%), co kontrastuje z klasycznymi neuroleptykami, które przeważnie nie wykazują powinowactwa do tych receptorów.

Klozapina zaliczana jest do grupy związków o szerokim profilu receptorowym, określanym mianem antagonistów wieloreceptorowych.

Istnieją dane wskazujące, że neuroleptyki należące do grupy antagonistów wieloreceptorowych mogą powodować nasilenie objawów choroby obsesyjno-kompulsywnej, której przyczyną jest najprawdopodobniej wysokie powinowactwo oraz antagonizm do receptorów $5-HT_{2A}$, a zwłaszcza $5-HT_{2C}$ gęsto rozmieszczonych w rejonie zwojów podstawy – strukturze odpowiedzialnej za występowanie tego rodzaju zaburzeń.

Od czasu, gdy wykazano przewagę klozapiny nad chlorpromazyną w badaniach klinicznych, wysiłek badaczy koncentrował się na wyjaśnieniu działania atypowego tego leku. Klozapina zaliczana jest do grupy związków o szerokim profilu receptorowym, określanym mianem antagonistów wieloreceptorowych (ang. *multireceptor antagonists*). Klozapina wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$, $5-HT_7$, D_4 , α_1 , α_2 , M_1 i M_4 , H_1 oraz słabsze – w stosunku do receptorów $5-HT_{1A}$, $5-HT_3$, D_1 , D_2 , D_3 , D_5 i M_2 . Wiązanie się leku z tymi receptorami powoduje szereg efektów farmakologicznych, mniej lub bardziej przydatnych w terapii schizofrenii. Blokowanie przez klozapinę receptorów D_1 zachodzi w około 42%, a receptorów D_2 – w 40 i 65%, odpowiednio przy dawce 150 i 300 mg podanej dwa razy dziennie. Klasyczne neuroleptyki okupują receptory D_1 w stopniu mniejszym niż 30%, zaś receptory D_2 – w stopniu większym niż 70% [18]. Po zastosowaniu wysokich dawek klozapiny (125-600 mg) następuje również

blokada receptorów $5-HT_{2A}$ (84-94%), co kontrastuje z klasycznymi neuroleptykami, które przeważnie nie wykazują powinowactwa do tych receptorów [19]. Według Simpsona i wsp. [20] klozapina wykazuje 23-krotnie wyższe powinowactwo do receptora D_4 niż D_2 , co według niektórych autorów [21] może powodować niski potencjał wywoływania EPS przy zachowanej aktywności przeciwpsychotycznej.

Klozapina jest prototypem neuroleptyku atypowego i jako taki posiada najszersze spektrum działań niepożądanych. Wprawdzie, jak już wspomniano, jest ona pozbawiona działań niepożądanych charakterystycznych dla neuroleptyków klasycznych, to jednak wywiera specyficzny, niekorzystny wpływ na niektóre struktury ośrodkowego układu nerwowego. Istnieją dane wskazujące, że neuroleptyki należące do grupy antagonistów wieloreceptorowych mogą powodować nasilenie objawów choroby obsesyjno-kompulsywnej (ang. *obsessive-compulsive disorder – OCD*), której przyczyną jest najprawdopodobniej wysokie powinowactwo oraz antagonizm do receptorów $5-HT_{2A}$, a zwłaszcza $5-HT_{2C}$, gęsto rozmieszczonych w rejonie zwojów podstawy – strukturze odpowiedzialnej za występowanie tego rodzaju zaburzeń. Na przykład kwetiapina, której powinowactwo do receptorów $5-HT_{2A}$ oraz $5-HT_{2C}$ jest niższe od klozapiny, znacznie słabiej indukuje OCD [22]. Najpoważniejszym jednak działaniem niepożądanym klozapiny jest jej wysoki potencjał wywoływania agranulocytozy, obserwowany u znacznej liczby pacjentów (ok. 2%). Wysokie ryzyko wystąpienia agranulocytozy spowodowało, że priorytetem dla naukowców stało się zrozumienie mechanizmu wywołującego ten proces patologiczny i znalezienie nowych leków o profilu farmakologicznym zbliżonym do klozapiny, ale pozbawionych tego rodzaju działań toksycznych. Za występowanie tego zaburzenia w układzie krwiotwórczym jest najprawdopodobniej odpowiedzialny jon nitroniowy tworzący się przy udziale atomu azotu w pozycji 5, biorący udział w tworzeniu nieodwracalnego wią-

zania z komórką neutrofilu, co może doprowadzić do zlepiania i lizy białych ciałek krwi [23]. Klozapina jest obecnie nadal bardzo wartościowym lekiem, niezastąpionym u wielu pacjentów, należy jednak pamiętać o ścisłym przestrzeganiu zasad bezpieczeństwa, tj. o monitorowaniu obrazu krwi podczas jej stosowania [14].

Różnorodne modyfikacje chemiczne struktury butyrofenonu doprowadziły do uzyskania nowych pochodnych wykazujących atypowy profil działania przeciwpsycho-tycznego, połączony z powinowactwem tych związków do receptorów 5-HT_{2A}. W ten sposób powstała grupa analogów indolowych butyrofenonu (np. molindon) oraz grupa analogów zawierających różne układy heterocykliczne, której przedstawicielem jest wprowadzony do lecznictwa na początku lat 90. risperidon.

W połowie lat 80. stwierdzono, że specyficzny antagonistą receptorów 5-HT_{2A} – ritanserina, podawana łącznie z haloperidolem, redukuje negatywne symptomy schizofrenii oraz zapobiega EPS. Risperidon, pochodna tetrahydropirydo-[1,2-a]-pirymidyn-4-onu z ugrupowaniem fluorobenzizoksazolo-piperydinoetylowym podstawionym w położeniu 3, stał się produktem pracy mającej na celu stworzenie związku posiadającego jednocześnie cechy haloperidolu i ritanseriny, tzn. jednoczesnego powinowactwa do receptorów D₂ oraz 5-HT_{2A} [19].

Badania *in vitro* wykazały, że powinowactwo risperidonu do receptorów 5-HT_{2A} jest około 20-krotnie wyższe niż do receptorów D₂, zaś wyniki badań PET wykazały 60% blokadę przez risperidon korowych receptorów 5-HT_{2A} oraz 50% blokadę receptorów D₂ w rejonie prądkowia. Ponadto badania przeprowadzone na izolowanej tkance mózgu szczura wykazały, że powinowactwo risperidonu do receptorów 5-HT_{2A} jest 20-, a do receptorów D₂ – 50-krotnie wyższe niż klozapiny. Natomiast powinowactwo risperidonu do receptorów D₂ jest niższe niż haloperidolu, ale za to 170 razy wyższe – do receptorów 5-HT_{2A}. Znaczące powinowactwo i agonistyczna aktywność risperidonu w kierunku receptorów adrener-

gicznych α₁ oraz α₂ wiąże się, przynajmniej częściowo, z działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii tym lekiem. Powinowactwo risperidonu do innych receptorów np. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} jest umiarkowane, zaś do receptorów D₁ – niskie [19, 24]. Lek ten jest skuteczny zarówno w leczeniu pozytywnych jak i negatywnych symptomów schizofrenii, zmniejsza deficyt poznawczy, wykazuje działanie terapeutyczne w przypadku schizofrenii lekoopornej. Badania aktywności układów neuronalnych po zastosowaniu risperidonu wykazały, że jego efekt terapeutyczny może być wiązany ze zmniejszeniem aktywności neuronów dopaminergicznych w części brzusznej prądkowia, a redukcja objawów pozytywnych psychozy jest wiązana ze zmniejszeniem częstotliwości wyładowań neuronów w rejonie hipokampa. Powyższe zmiany w funkcjonowaniu mózgu są zauważalne już po pierwszej dawce risperidonu [25]. Należy jednak mieć na uwadze, że zdolność risperidonu do wywoływania EPS oraz podnoszenia poziomu prolaktyny jest znacząco większa niż w przypadku innych atypowych neuroleptyków. Tak więc risperidon, chociaż klasyfikowany jako neuroleptyk atypowy, wykazuje pewne cechy leków starszej generacji, zwłaszcza po zastosowaniu go w wyższych dawkach [26].

ARIPIPAZOL JAKO PROTOTYP NEUROLEPTYKÓW KOLEJNEJ GENERACJI

Najnowszym stosowanym klinicznie lekiem w farmakoterapii schizofrenii jest dopuszczony przez FDA w końcu roku 2002 aripiprazol. Lek ten cechuje się specyficznym mechanizmem działania, wyróżniającym go na tle wszystkich dotychczas stosowanych leków przeciwpsycho-tycznych. Jest on pierwszym preparatem z nowej grupy neuroleptyków, określanym mianem stabilizatorów systemu dopaminergiczno-serotonergicznego (ang. *dopamine-serotonin system stabilizer*). Aripiprazol jest produktem odmiennej strategii badawczej, której celem było zmniejszenie aktywności wyładowań

Risperidon – przedstawiciel grupy analogów indolowych butyrofenonu – jest skuteczny zarówno w leczeniu pozytywnych jak i negatywnych symptomów schizofrenii, zmniejsza deficyt poznawczy, wykazuje działanie terapeutyczne w przypadku schizofrenii lekoopornej.

Najnowszym stosowanym klinicznie lekiem w farmakoterapii schizofrenii jest dopuszczony przez FDA w końcu roku 2002 aripiprazol.



- ▶ neuronów dopaminergicznych nie tylko przy udziale antagonistów postsynaptycznych receptorów D_2 , lecz również przy udziale agonistów presynaptycznych receptorów tego samego typu, pełniących fizjologiczną funkcję autoreceptorów. Szerokie badania nad pochodnymi aryloalkilopiperazyny z ugrupowaniami cyklicznych amidów, połączonych z piperazyną łącznikiem alkilenowym, doprowadziły do identyfikacji substancji OPC-4392 o strukturze „mieszanego” alifatyczno-aromatycznego eteru, będącej agonistą presynaptycznych receptorów D_2 i równocześnie wykazującego cechy słabego antagonisty postsynaptycznych receptorów D_2 .

Podczas badań nad związkami OPC-4392 spostrzeżono, że skutki takiego agonizmu D_2 -receptorowego mogą być pomocne w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii, nie wywołując przy tym EPS. Wiadomo, że redukcja objawów pozytywnych jest wiązana z antagonizmem w stosunku do postsynaptycznych receptorów D_2 . Wysznuło więc hipotezę, że związek o wyższym niż OPC-4392 powinowactwie do tych receptorów powinien być skuteczny w terapii komponentów, zarówno pozytywnego jak i negatywnego, schizofrenii, a równocześnie nie powinien wykazywać charakterystycznych dla środków przeciwpsychotycznych EPS. Badania potwierdziły tę hipotezę. OPC-4392 wykazał znaczącą aktywność w kierunku postsynaptycznego receptora D_2 . Modyfikacja cząsteczki polegająca na wydłużeniu „łącznika” pomiędzy elementem arylopiperazynowym a dicyklicznym układem chinolonu z propoksylowego do butoksylowego, podstawienie atomów chloru w pozycjach 2' i 3' układu aromatycznego oraz zastąpienie struktury (1H) chinolonu – strukturą 3,4-dihydro-(1H)chinolonu doprowadziły do uzyskania cząsteczki OPC-14597 czyli aripiprazolu [27].

Aripiprazol jest częściowym agonistą presynaptycznych receptorów D_2 , jego powinowactwo do tych receptorów jest bardzo wysokie, zaś w stosunku do receptora D_2 zlokalizowanego postsynaptycznie wykazuje cechy antagonisty. Doświadczenia na mo-

delach zwierzęcych pokazały, że w przypadku hiper- bądź hipo-aktywności układu dopaminergicznego wykazuje on odpowiednio cechy antagonisty bądź agonisty tego układu. Wpływ leku na układ serotonergiczny jest analogiczny, tzn. aripiprazol posiada cechy częściowego agonisty receptorów $5-HT_{1A}$ oraz antagonisty receptorów $5-HT_{2A}$ [28]. Aripiprazol wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D_2 oraz D_3 , serotonergicznych $5-HT_{1A}$ oraz $5-HT_{2A}$ (wartości K_i wynoszą odpowiednio 0.34, 0.8, 1.7, i 3.4 nM), umiarkowane powinowactwo do receptorów D_4 , $5-HT_{2C}$, $5-HT_7$, adrenergicznego α_1 oraz histaminowego H_1 (wartości K_i wynoszą odpowiednio 44, 15, 39, 57 i 61 nM), także słabe powinowactwo do transportera wychwytu zwrotnego serotoniny ($K_i = 93$ nM), nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych ($IC_{50} > 1000$ nM). Warto podkreślić, że to właśnie częściowy agonizm jest ważnym czynnikiem determinującym specyficzne właściwości aripiprazolu. Aripiprazol okazał się równie skuteczny w leczeniu schizofrenii co haloperidol zarówno ostrej postaci psychozy jak i stabilnej, przewlekłej postaci. Korzystnie wpływa on na negatywne objawy choroby. Lek cechuje się dobrą tolerancją, powoduje mniej objawów niepożądanych niż inne leki przeciwpsychotyczne, co sugeruje, że ten preparat może być chętniej od innych neuroleptyków stosowany w leczeniu długoterminowym. Wyniki badań skuteczności aripiprazolu są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia w kolejnych próbach, na większych grupach chorych.

Hipotensja ortostatyczna obserwowana w trakcie terapii tym lekiem może być skutkiem jego antagonistycznego wpływu na receptory α_1 [29]. Podczas stosowania tego leku poziom dopaminy w niektórych rejonach mózgu może ulegać podwyższeniu, zaś w innych – obniżeniu, co prowadzi w konsekwencji do normalizacji pracy całego układu. Do częstszych działań niepożądanych aripiprazolu należą bóle głowy, stany lękowe, insomnie, nudności i wymioty, także zaparcia.

Aripiprazol jest częściowym agonistą presynaptycznych receptorów D_2 , jego powinowactwo do tych receptorów jest bardzo wysokie, zaś w stosunku do receptora D_2 zlokalizowanego postsynaptycznie wykazuje cechy antagonisty.

Nietypowy mechanizm działania aripiprazolu skutkuje specyficznym profilem klinicznym tego leku. Aripiprazol nie powoduje sedacji, zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wzrostu poziomu prolaktyny, tj. objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na profil receptorowy, właściwości farmakologiczne i dobrą tolerancję preparat ten jest przedmiotem szerokich badań klinicznych. W Stanach Zjednoczonych po zakończeniu III fazy takich badań preparat ten wszedł do terapii przeciwpsychotycznej jako lek najnowszej generacji pod nazwą handlową Abilify.

Podsumowując okres minionego półwiecza, należy zauważyć istotny postęp w rozwoju farmakologicznych metod terapii schizofrenii. Przyczynił się do tego rozwój wielu gałęzi nauki, głównie nauk medycznych, chociaż równie duże znaczenie przypisuje się nowym odkryciom naukowym w innych dziedzinach, np. w syntezie chemicznej, analityce instrumentalnej, psychologii czy informatyce. W ciągu ostatniej dekady zanotowano ogromny postęp w neuropsychofarmakologii, której wyniki badań pozwoliły na głębsze zrozumienie skomplikowanych procesów biochemicznych przebiegających w mózgu z udziałem wielu substancji endogennych. Przenosząc te osiągnięcia na inne dziedziny nauki, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że w ciągu najbliższych lat społeczeństwo otrzyma nowe skuteczniejsze leki, które jednocześnie będą bezpieczniejsze dla pacjenta. Jest również wysoce prawdopodobne, że pojawią się także nowe, znacznie skuteczniejsze formy nefarmakologicznej terapii przeciwpsychotycznej.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maciej Pawłowski
Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński, CM
ul. Medyczna 9
68-812 Kraków
tel. 012 62 05 531

Piśmiennictwo:

1. Lehmann H., Ban T.: *Can. J. Psychiatry* 1997, 42, 152, 1997.
2. Lien E., Das A., Lien L.: *Modeling of Neuroleptics With and Without EPS Side Effects*. Publikacja online Thomson Instrument Company, www.hplc1.com.
3. DeRuiter J.: *Principles in Drug Action Fall* 2001.
4. Feinberg A., Snyder S.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72(5), 1899, 1975.
5. Lal S., Nair N., Cecyre D. i wsp.: *Acta Psychiatr. Scand.*, 87(6), 380, 1993.
6. Choi S., Haggart D., Toll L. i wsp.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(17), 4379, 2004.
7. Jackson A., Zhu N. Ph. D., Klein S. Ph. D. i wsp.: *The Internet Journal by Xavier University Students*, Spring 2004.
8. Stahl S.: *J. Clin. Psychiatry*, 5[suppl 3], 9 2003.
9. Masaguer Ch., Casariego I., Ravina E.: *Chem. Pharm. Bull.* 47(5), 621, 1999.
10. Masaguer Ch., Formose E., Ravina E.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 3571, 1998.
11. Blin O.: *Can. J. Psychiatry*, 44, 235, 1999.
12. Kapur S., Seeman P.: *Am. J. Psychiatry*, 158, 360, 2001.
13. Seeman P.: *Can. J. Psychiatry*, 47(1), 27, 2002.
14. Miyamoto S., Duncan G., Marx C. i wsp.: *Molecular Psychiatry*, 10, 79, 2005.
15. Perrault G., Depoortere R., Morel E. i wsp.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280(1), 73, 1997.
16. Tehan B., Lloyd E., Wong M.: *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 19, 417, 2001.
17. Liegeois J., Eyrolles L., Ellenbroek B. i wsp.: *J. Med. Chem.*, 7, 45(23), 5136, 2002.
18. Farde L., Wiesel F., Nordstrom A., i wsp.: *Psychopharmacology*, 99, 28, 1989.
19. Logan J., Finley P.: *CNS Drug Reviews*, 5, 3, 249, 1999.
20. Simpson M., Ballesteros J., Chiappa V. i wsp.: *Molecular Pharmacology*, 56, 6, 1116, 1999.
21. Mrzljak L., Bergson C., Pappy M. i wsp.: *Nature*, 16, 381(6579), 245, 1996.
22. Khullar A., Chue P., Tibbo P.: *Psychiatry Neurosc.*, 26(1), 55, 2001.
23. Liu Z., Uetrecht J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275(3), 1476, 1995.
24. Green B.: *Curr. Med. Res. Opin.* 16(2), 57, 2000.
25. Liddle P., Lane C., Ngan E.: *The British Journal of Psychiatry*, 177, 402, 2000.
26. Kuperberg G., Kerwin R., Murray R.: *Expert Opin. Investig. Drugs*, 11(1), 2002.
27. Grady M., Gasperoni T., Kirkpatrick P.: *Nature Reviews*, 2, 427, 2003.
28. Burris K., Molski T., Xu C., i wsp.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302(1), 381, 2002.
29. Ulotka informacyjna do preparatu *Abilify*, Otsuka America Pharmaceutical, Inc, May 2003.

Nietypowy mechanizm działania aripiprazolu skutkuje specyficznym profilem klinicznym tego leku. Aripiprazol nie powoduje sedacji, zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wzrostu poziomu prolaktyny, tj. objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych leków przeciwpsychotycznych.