

Nowe leki przeciwpsychotyczne

Ira D. Glick, MD, Eric D. Peselow, MD

Ocena potrzeb:

Schizofrenia i inne postaci zaburzeń psychotycznych nękały ludzkość od wieków. Choroby te prowadzą do pogarszania stanu dotkniętych nimi osób. Dostępne obecnie leki, jakkolwiek pomocne, zmniejszają jedynie częstość i nasilenie pozytywnych objawów psychotycznych o 20-30%. Wywierają mniejszy wpływ na objawy negatywne i pogorszenie sprawności funkcji poznawczych. Opracowanie nowych leków o unikatowych mechanizmach działania, które byłyby stosowane w leczeniu zaburzeń psychotycznych jest bardzo potrzebne.

Cele szkoleniowe:

- Zidentyfikowanie leków, które w przyszłości będą mogły być stosowane w leczeniu schizofrenii.
- Zrozumienie potrzeby opracowywania nowych leków do terapii zaburzeń psychotycznych.
- Zrozumienie mechanizmów mających znaczenie w opracowywaniu nowych leków przeciwpsychotycznych.

Streszczenie

Ze względu na obciążenia powodowane przez schizofrenię duże znaczenie ma opracowywanie skutecznych metod leczenia tej choroby. Dostępne leki przeciwpsychotyczne, zarówno typowe, jak i atypowe, w najlepszym przypadku charakteryzują się tylko częściową skutecznością. Reakcję terapeutyczną definiuje się przeważnie jako zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych (urojeń, omamów) o 20-30% przy mniejszym wpływie na objawy negatywne i zaburzenia funkcji poznawczych. Podjęto ogromne wysiłki w celu opracowania nowych leków przeciwpsychotycznych, które poprawiłyby wyniki leczenia. W artykule opisano leki przeciwpsychotyczne oceniane obecnie w badaniach klinicznych. Przedstawiono również badania przedkliniczne i kliniczne dotyczące różnych leków wpływających na wiele receptorów, które są uważane za związane z etiologią schizofrenii.

Wprowadzenie

Schizofrenia i inne postaci zaburzeń psychotycznych nękały ludzkość od wieków. Dopiero niedawno jednak psychoza zaczęła być postrzegana jako choroba psychiczna. Opracowywanie skutecznej farmakoterapii rozpoczęło się od wynalezienia chlorpromazy w 1952 roku,¹ co zrewolucjonizowało leczenie schizofrenii. Leki starsze, takie jak haloperidol i chlorpromazy (leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, LPP1), są bardzo skuteczne w zwalczaniu objawów pozytywnych schizofrenii, ale charakteryzują się stosunkowo niewielką długotrwałą skutecznością w leczeniu objawów negatywnych, zaburzeń nastroju lub deficytów funkcji poznawczych. Ich stosowanie wiąże się również z występowaniem nieprzyjemnych objawów pozapiramidowych (extrapyramidal symptoms, EPS) i późnych dyskinez, które często niwelują efekt terapeutyczny. W latach 1977-88 FDA nie zarejestrowała nowych leków do terapii schizofrenii. Nato-

miast wprowadzenie klozapiny w Europie w 1989 roku² rozwiła przypuszczenia, że nieodłączną konsekwencją terapii przeciwpsychotycznej muszą być EPS i późne dyskinezy.

Zarejestrowanie klozapiny przez FDA zapoczątkowało nową generację leków przeciwpsychotycznych, które wydawały się charakteryzować szerszym zakresem działań terapeutycznych (działanie na objawy pozytywne i negatywne, przy mniejszym niekorzystnym wpływie na funkcje poznawcze) i mniejszym ryzyku EPS i późnych dyskinez w porównaniu ze starszymi lekami.³ Ostatnie badania⁴ sugerowały, że stosowanie nowych leków wiąże się z większym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego – obejmującego cukrzycę, przyrost masy ciała i hiperlipidemię – który może być (w dłuższej perspektywie) bardziej problematyczny niż EPS lub późne dyskinezy. Dlatego nadal aktualna jest potrzeba opracowania nowych, bezpieczniejszych i bardziej skutecznych leków przeciwpsychotycznych.

Dr Glick, professor of psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, California. Dr Peselow, research professor, New York University School of Medicine, New York City.

Dr Glick jest konsultantem firm: Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lundbeck, Organon, Pfizer, Shire, Solvey i Vanda oraz współpracuje z biurami prasowymi firm: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, Janssen, Pfizer i Shire; otrzymuje wsparcie badawcze od następujących firm i instytucji: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, National Institute of Mental Health, Shire i Solvey; posiada akcje firm Forest i Johnson and Johnson. Dr Peselow współpracuje z biurami prasowymi form Forest i Pfizer.

W artykule omówiono potencjalne (niezarejestrowane) metody leczenia schizofrenii i zaburzeń psychotycznych.

Adres do korespondencji: Ira D. Glick, MD, professor of psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford University Medical Center, 401 Quarry Rd, Rm 2122, Stanford, CA 94305-5543, Stany Zjednoczone; e-mail: iraglick@stanford.edu

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

Początkowo opracowane leki przeciwpsychotyczne, LPPI, typowe leki przeciwpsychotyczne, działały, jak sądzono, przez blokadę receptorów dopaminowych (D_2) w prążkowie. Rzeczywiście okazało się, że *in vitro* siła działania przeciwpsychotycznego dodatnio korelowała z siłą wiązania z receptorem D_2 .^{5,6} Udowodniono to również w badaniach z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej, które wykazały, że N-metylospiperon (znakowany radioaktywnie ligand receptora D_2) blokował receptory dopaminowe w prążkowie.

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPPII), do których należą risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon i aripiprazol, charakteryzowały się silnym lub silniejszym działaniem antagonistycznym wobec receptora serotoninowego ($5-HT_2$), niż receptora D_2 .⁶ Te nowsze leki (do których należy także kłozapina) tylko częściowo blokują receptory dopaminowe w prążkowie i silnie blokują receptory serotoninowe w korze czołowej.

Nowsze leki przeciwpsychotyczne mogą ponad to charakteryzować się bardziej unikalnymi mechanizmami działania. Wydają się nasilać przekaznictwo glutaminergiczne przez działanie na receptor N-metylo-D-asparaginianu (NMDA). Leki te blokują behawioralne i fizjologiczne efekty działania fenicyklidyny, niekompetycyjnego antagonisty receptora NMDA, który u zdrowych osób wywołuje zespół objawów zbliżonych do schizofrenii.⁷ Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, chociaż podobne, często wykazują pewne różnice, które mogą determinować różne mechanizmy działania. Na przykład aripiprazol jest częściowym agonistą o wysokim powinowactwie receptora dopaminowego. Ma jednocześnie właściwości agonistyczne i antagonistyczne wobec receptora dopaminowego.⁸ Jako częściowy agonista dopaminy może zmniejszać jej wytwarzanie i uwalnianie przez pobudzenie presynaptycznych autoreceptorów dopaminowych. Może także zmniejszać sygnał dopaminergiczny w okolicach postsynaptycznych przez współzawodnictwo z dopaminą w obrębie receptorów postsynaptycznych.⁹

Nowsze leki i strategie terapeutyczne w schizofrenii

Podstawową barierą w odkrywaniu nowych metod leczenia pozostaje to, że poziom wiedzy na temat procesów biologicznych mających znaczenie w schizofrenii nie jest wystarczający, aby można było przewidzieć wartość terapeutyczną nowych punktów uchwytu działania leków. Nowsze leki przeważnie uderzają w już znane i sprawdzone punkty uchwytu („leki o zbliżonym me-

chanizmie działania”). Trzeba podkreślić, że ważne jest ocenianie swoistych objawów schizofrenii. Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są skuteczne w zwalczaniu objawów pozytywnych (urojeń, omamów, dezorganizacji myślenia i rozluźnienia wątków myślowych), jednak nawet w tym przypadku odsetek reakcji na leczenie wynosi między 67 a 75%, zaś za reakcję przyjmuje się zmniejszenie nasilenia wszystkich objawów o 20-30%.

To objawy negatywne (alogia, awolucja, spłaszczenie afektu i anhedonia) oraz zaburzenia funkcji poznawczych mogą jednak w nieproporcjonalnie większym stopniu przyczyniać się do długotrwałej niesprawności chorych na schizofrenię.¹⁰ Szczególnie objawy negatywne prowadzą do pogorszenia funkcjonowania i jakości życia. Chociaż z dużym optymizmem spodziewano się, że LPPII dokonają przełomu w leczeniu objawów negatywnych, klinicznie nie wykazano pełnej reakcji.^{4,11} Istotne są również zaburzenia funkcji poznawczych. Wiadomo, że u chorych na schizofrenię występują udokumentowane problemy z uwagą, pamięcią operacyjną i uczuciem się, niezależnie od pogorszenia funkcji wykonawczych, takich jak myślenie abstrakcyjne i rozwiązywanie problemów.^{12,13} Zatem poprawa skuteczności w stosunku do objawów negatywnych i funkcji wykonawczych pozostaje problemem nierozwiązanym.

Kierunek dopaminergiczny

Co ciekawe wszystkie dostępne obecnie na rynku leki działają przez receptor D_2 . Wiele leków uczestniczących w badaniach klinicznych II i III fazy charakteryzuje się takim samym mechanizmem działania, jak już dostępne leki, tzn. antagonizowaniem receptorów $5-HT_{2A}$ i D_2 .

Iloperidon

Iloperidon, znajdujący się obecnie w trakcie kontrolowanych placebo badań III fazy wpływa na wiele miejsc receptorowych. Działa antagonistycznie na receptory D_2 i D_3 , jak również na receptory $5-HT_{2A}$ i $5-HT_{1A}$. Proces opracowywania tego leku wydłużył się po tym, jak został odrzucony przez firmę Novartis ze względu na obawy o możliwość powodowania zaburzeń rytmu serca (szczególnie wydłużenia odstępu QT). W badaniu¹⁴ przeprowadzonym w listopadzie 2001 roku opublikowanym w *Psychiatric Times* nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca w grupie 10 pacjentów przyjmujących iloperidon w dawce 0,5-6,0 mg, jednak było ono przeprowadzone w bardzo małej grupie chorych oraz sponsorowane przez firmę Novartis. Innymi słowy do tej pory nie rozwiązano kwestii bezpieczeństwa w sposób, który uspokoiłby opinię publiczną. Trwają ciągle badania nad tym lekiem (aktual-

nie III faza badań klinicznych). Ponieważ iloperidon działa antagonistycznie wobec wielu różnych receptorów – w tym kilku różnych grup receptorów dopaminowych, serotoninowych i dla noradrenaliny – może zmniejszać nasilenie wielu różnych objawów.

Bifeprunoks

Bifeprunoks do niedawna znajdował się w III fazie badań klinicznych. Jest częściowym agonistą/antagonistą dopaminy, a także agonistą receptora serotoninowego. Oczekuje się, że częściowe działanie agonistyczne wobec receptora dopaminowego może korzystnie wpływać na objawy pozytywne, negatywne i zaburzenia funkcji poznawczych. Natomiast działanie serotoninergetyczne może okazać się pomocne w zwalczaniu niektórych działań niepożądanych oraz objawów depresyjnych i lękowych, które mogą towarzyszyć leczeniu schizofrenii. Wczesne wyniki wskazują na niewielki przyrost masy ciała lub jego brak przy nieobecności powikłań kardiologicznych i EPS. Skuteczność pozostaje nieustalona, a firma badająca lek przerwała prowadzone badania.

Blonanserin

Blonanserin (AD 5423) jest antagonistą receptorów D i $5-HT$, będącym obecnie w opracowaniu przez firmę Dainippon Sumitomo Pharmaceutical w Japonii jako potencjalny lek przeciwpsychotyczny. Blonanserin nie przypomina pod względem budowy typowych leków przeciwpsychotycznych ani nowszych leków, takich jak risperidon. Można mieć nadzieję, że dzięki podwójnemu działaniu blokowania receptorów lek okaże się skutecznym w zwalczaniu pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii, przy niewielkiej tendencji powodowania EPS. Oczekuje się, że blonanserin będzie powodował minimalne działanie sedatywne i hipotensyjne, ponieważ jego działanie blokujące receptor adrenergiczny jest słabe.

Dainippon przeprowadza w USA badania kliniczne III fazy, w których testowane są preparaty doustne (tabletki i proszek) tego związku w zaburzeniach psychotycznych.

Okaperidon

Okaperidon jest antagonistą receptorów D_2 i $5-HT$. W związku z podwójnym mechanizmem działania leku, na podstawie wczesnych badań opisywano, że powoduje „działanie zbliżone do haloperidolu” na pozytywne objawy schizofrenii przy mniejszej częstości powodowania EPS (profil działań niepożądanych bardziej przypominający risperidon). Neuro3d, producent leku wywodzący się z Francji, opisuje, że niedługo osiągnie on II fazę badań klinicznych.

Nemonapryd

Nemonapryd (międzynarodowa nazwa, niechroniona patentem (INN); nazwa handlo-

wa Emilace) jest antagonistą receptora dopaminowego, który w Japonii jest zarejestrowany do leczenia schizofrenii. Przepuszczalnie wywiera działanie antagonistyczne wobec receptorów D_2 i D_3 . Nemonapryd jest pochodną benzamidu wykazującym szerokie działanie przeciwpsychotyczne, wpływającym na objawy pozytywne i negatywne schizofrenii. Średnia dawka dobową nemonaprydu wynosiła 18 mg/24 h. W trakcie leczenia dochodziło do istotnego zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi ($p < 0,01$).

Perospiron

Perospiron (INN; nazwa handlowa Lulla) jest neuroleptykiem stosowanym w Japonii. Jest antagonistą receptorów D i $5-HT_{2A}$. Badania kliniczne wykazały, że podczas stosowania tego leku EPS występowały rzadziej i były mniej nasilone niż u pacjentów leczonych haloperidolem.

Zuklopetiksol

Zuklopetiksol (znany pod nazwą handlową Cisordinol, Clopixol, Acuphase) jest typowym neuroleptykiem z grupy pochodnych tioksantenu. Wywiera przede wszystkim działanie antagonistyczne na receptory D_1 i D_2 , chociaż posiada również pewną aktywność przeciwhistaminową. Jest wytwarzany i sprzedawany przez firmę Lundbeck. Lek jest dostępny w trzech postaciach, jako kaprynian zuklopetiksolu (Clopixol), długo działający preparat do podawania w iniekcjach domięśniowych; octan zuklopetiksolu (Clopixol acuphase), krótkodziałający preparat podawany domięśniowo i dwuchlorowodorek zuklopetiksolu (Clopixol w tabletkach), do podawania doustnego. Działania niepożądane, takie jak EPS i zwiększenie stężenia prolaktyny, są podobne jak w przypadku wielu innych typowych leków przeciwpsychotycznych. Przyjmowanie leku może sporadycznie prowadzić do zaniku miesiączki i mlekotoku w ciężkich postaciach hiperprolaktynemii. Rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym działaniem niepożądanym jest złośliwy zespół neuroleptyczny. Zuklopetiksol jest dostępny na całym świecie. Żadne z badań nie sugeruje ewidentnych różnic między zuklopetiksolem a innymi typowymi lekami przeciwpsychotycznymi w szerokim zakresie działań niepożądanych. Przy porównaniu z nowszymi generacjami leków, nie stwierdzono, aby ryzyko braku efektu lub pogorszenia u pacjentów przyjmujących zuklopetiksol było większe niż u osób leczonych risperidonem.

Lurasidon

Lurasidon jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym dostępnym w Japonii. W 2008 roku znajdował się w III fazie badań klinicznych, które trwają do chwili obecnej. Lurasidon blokuje receptory D_1 , D_2 i $5-HT_{2A}$.

Wydaje się, że powoduje mniej EPS niż dostępne obecnie leki przeciwpsychotyczne.

ACP-104

ACP-104, N-desmetyloklozapina, jest najważniejszym metabolitem klozapiny, opracowanym przez ACADIE jako nowy, autonomiczny lek do terapii schizofrenii. Łączy w sobie profil działania skuteczności atypowych leków przeciwpsychotycznych z dodatkowym, potencjalnym korzystnym działaniem poprawiającym funkcje poznawcze. Dzięki temu trafia w największe wyzwania związane obecnie z leczeniem schizofrenii. ACP-104 łączy w sobie działanie agonistyczne wobec receptora muskarynowego (M_1), działanie odwrotnie agonistyczne wobec receptora $5-HT_{2A}$ i częściowe działanie agonistyczne wobec receptorów D_2 i D_3 . Firma ACADIA wyraża w związku z tym przekonanie, że lek ten wykazuje unikalne działanie na trzy najbardziej obiecujące punkty uchwytu w terapii schizofrenii. Aktualnie lek znajduje się w II fazie badań klinicznych. W dwóch badaniach klinicznych^{15,16} wykazano, że lek był bezpieczny, a do najważniejszych działań niepożądanych należały: senność, ślinotok, zaparcia i tachykardia. Nie zaobserwowano istotnych zmian dotyczących istotnych parametrów (włącznie z odstępem QT/QTc) i w wynikach badań laboratoryjnych. U osób leczonych nie obserwowano EPS. W fazie IIb badania ACP-104 nie potwierdzono skuteczności przeciwpsychotycznej, biorąc pod uwagę najważniejszą zmienną końcową (poprawę w skali PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale), ani żaden z wtórnych badanych parametrów. ACP-104 w dawce 600 lub 800 mg nie przewyższało skutecznością placebo. Przyszłość tego leku jest niepewna.

BL-1020

BL-1020 jest dostępnym w postaci doustnej kandydatem na lek przeciwpsychotyczny wzmacniającym neurprzebieżność z udziałem kwasu g-aminomasłowego, który może być w przyszłości stosowany w leczeniu schizofrenii. Lek jest antagonistą receptora dopaminowego. Dane z badań przedklinicznych i badań I fazy wykazują, że związek może zachowywać skuteczność dostępnych obecnie typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych, przy o wiele korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, o czym świadczy brak powikłań metabolicznych i EPS. W otwartym, wieloosrodkowym, 6-tygodniowym badaniu,¹⁷ które dotyczyło hospitalizowanych chorych na schizofrenię lekooporną, BL-1020 wykazał się istotną statystycznie skutecznością przy minimalnych działaniach niepożądanych. Leczenie BL-1020 prowadziło do zmniejszenia całkowitego wyniku w skali PANSS o 26,1 punktu w porównaniu z poziomem wyjściowym ($p < 0,001$, wynik wyj-

ściowy 85,6, wynik w 42 dniu 58,2). Obserwowano istotną ($p < 0,001$) poprawę w podskali objawów negatywnych skali PANSS w postaci zmniejszenia wyniku o 7,1 punktu w stosunku do poziomu wyjściowego (wynik wyjściowy 20,5, wynik w 42 dniu 13,4). Co więcej, generowane przez komputer przewidywane wyniki wykazały, że u 92,35% pacjentów doszło do poprawy w co najmniej jednej kategorii pod koniec tego etapu badania.

RGH-188

RGH-188 (INN; związek generyczny: karpazyna), odkryty przez badaczy z firmy Geodeon Richter, jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym, który preferencyjnie wiąże się z receptorami D_3 i działa jako stabilizator układu dopaminergicznego. Jest również antagonistą receptora D_2 . W II fazie badania,¹⁸ którą objęto 389 chorych na schizofrenię, oceniano zmianę pierwszorzędowego badanego parametru od początku badania do końca 6 tygodnia w postaci zmiany w skali PANSS. RGH-188 okazał się powodować teoretycznie (tzn. bez dostosowania do wielokrotnych porównań) istotny statystycznie wpływ terapeutyczny w porównaniu z placebo w leczeniu schizofrenii w grupie przyjmującej lek w niewielkiej dawce i wywierał liczbową poprawę w porównaniu z placebo w grupie przyjmującej lek w dużej dawce, która jednak nie osiągnęła poziomu nominalnej istotności statystycznej. RGH-188 przeważnie był dobrze tolerowany, a sumaryczny odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie odstawiли lek (uwzględniono wszystkie przyczyny związane z działaniami niepożądanymi) wyniósł 47% dla pacjentów przyjmujących RGH-188 w niewielkiej dawce do 4,5 mg/24 h, 46% pacjentów przyjmujących RGH-188 w dużej dawce do 12 mg/24 h i u 47% pacjentów przyjmujących placebo.

ACR-325

ACR-325 jest stabilizatorem układu dopaminergicznego (przede wszystkim agonistą dopaminergicznym), przedstawicielem nowej grupy leków o unikalnej zdolności wzmacniania lub hamowania funkcji zależnych od dopaminy w zależności od wyjściowego poziomu aktywności dopaminergicznej. ACR-325 wykazał się również zdolnością do wzmacniania funkcji glutaminergicznych i noradrenergicznych (działanie agonistyczne na te układy), co jest ważnym aspektem nowoczesnego leczenia psychoz i dysfunkcji ruchowych.

W czerwcu 2008 roku NeuroSearch ukończyła badanie I fazy, w którym oceniano ACR-325, uzyskując bardzo pozytywne wyniki. Rezultaty badań w wykorzystaniem jednej lub kilku dawek leku,¹⁹ przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że ACR-325 charakteryzuje się liniowym i przewidywalnym profilem farmakokinetycznym po podaniu doustnym. Związek okazał

się bardzo dobrze tolerowany, a stężenia we krwi znacznie przekraczały przewidywane stężenia terapeutyczne.

SLV-313

SLV-313 jest jednocześnie antagonistą receptora D_2 i agonistą receptora $5-HT_{1A}$, co może prowadzić do poprawy skuteczności i złagodzenia niektórych działań niepożądanych towarzyszących klasycznym lekom przeciwpsychotycznym. Jako pełny agonista receptora $5-HT_{1A}$ i pełny antagonist receptoru $D_{2/3}$ ma cechy charakterystyczne atypowego leku przeciwpsychotycznego. Stanowi potencjalnie nowy sposób leczenia schizofrenii. Obecnie trwają badania I fazy, z losowym przydziałem pacjentów do grup leczonych stałymi dawkami SLV-313 wysokości 2, 5 i 10 mg.

YKP – 1358

YKP-1358 jest nowym antagonistą receptora $5-HT_{2A}$ i D_3 , który w badaniach przedklinicznych wykazał się ogólnym profilem działania zbliżonym do atypowego leku przeciwpsychotycznego. Lek znajduje się obecnie w trakcie badań I fazy.

Asenapina

Asenapina jest antagonistą receptorów $5-HT$ i D_2 , co jest cechą charakterystyczną dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, które przeważnie charakteryzowały się większą skutecznością w porównaniu z lekami działającymi tylko na receptory D_2 . Na przykład takie leki, jak klozapina, risperidon i olanzapina mają właściwości antagonistyczne serotoninowo-dopaminowe. Są one popularne ze względu na niewielkie rozpowszechnienie działań niepożądanych w trakcie ich stosowania (szczególnie EPS), a także skuteczność wobec objawów pozytywnych i negatywnych. Wczesne dane z przeprowadzonych już badań wykazują dobrą tolerancję i skuteczność przewyższającą placebo. Firma Schering-Plough, która przejęła firmę Organon w 2007, przejęła też lek obecnie oczekujący na zarejestrowanie przez FDA do leczenia manii i schizofrenii.

Problem z powyższym lekiem polega na tym, że jego mechanizm działania jest taki sam jak mechanizm działania już dostępnych leków.

Poszukiwania ukierunkowane na różne układy neuroprzekąźnikowe przy opracowywaniu nowych leków przeciwpsychotycznych

Inne strategie dopaminergiczne: receptory D_1 , D_3 i D_4

Receptor D_1 odgrywa ważną rolę w schizofrenii. Uważa się, że ma znaczenie w patogenezie dysfunkcji poznawczych.²⁰ Przewle-

kle zablokowanie receptorów D_2 prowadzi do regulacji w dół receptorów D_1 w korze przedczołowej. Prowadzi to do poważnych zaburzeń pamięci operacyjnej u naczelnych. Dlatego nowe związki działające pobudzająco na receptory D_1 mogą mieć dużą wartość w zwalczaniu dysfunkcji poznawczych w schizofrenii. Proponowano wiele leków o takim mechanizmie działania, w tym ZD-3638, związek działający na receptory $5-HT_{2A}/D_2$, D_1 opracowywany przez AstraZeneca (obecnie w II fazie badań); BSF-78438 (Abbott) i LE-300 (Sanofi-Aventis), przy czym dwa ostatnie leki znajdują się w fazie przedklinicznej.²¹

Receptor D_3 jest pod względem strukturalnym podobny do receptora D_2 , a zatem stanowi potencjalny punkt uchwytu działania leków. Co ciekawe, w badaniach oceniających chorych na schizofrenię nieleczonych farmakologicznie stwierdzono podwyższone poziomy receptorów D_3 przy prawidłowym poziomie receptorów D_2 . Oceniano kilka leków. W II fazie badań znajdują się A-437203 i SB-773812. W fazie przedklinicznej są BP 4.879a (Bioproject), SB-277011 (Glaxo-SmithKline), PD 157533 (Pfizer), U 99194A (Pfizer) i PNU 177864. Potencjalna skuteczność przeciwpsychotyczna antagonistów receptora D_3 pozostaje obecnie nieznaną, jednak pojawiały się sugestie, że leki te mogą wywierać korzystny wpływ na objawy negatywne²² i pamięć operacyjną.²³

Receptor D_4 został początkowo sklonowany. Stwierdzono, że klozapina charakteryzuje się większym powinowactwem do tego receptora niż do receptora D_2 , co doprowadziło do przypuszczeń, że to receptor D_4 może być odpowiedzialny za unikalną, silniejszą skuteczność klozapiny.²⁴ Jednak badania kliniczne do tej pory nie dostarczyły znaczących dowodów na skuteczność antagonistów receptora D_4 w leczeniu schizofrenii.^{25,26} Te niepowodzenia kliniczne sugerują, że wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptora D_4 nie jest odpowiedzialne za wyjątkową skuteczność przeciwpsychotyczną klozapiny, ale możliwe jest, że antagonizm wobec receptora D_4 , jednocześnie z działaniem na inne receptory dla neuroprzekazników, może być ważny w leczeniu psychoz. Pojawiły się sugestie, że działanie antagonistyczne wobec receptora D_4 może odgrywać ważną rolę w impulsywności i pamięci operacyjnej.²⁴ Pfizer prowadzi badania kliniczne nad trzema lekami działającymi na receptor D_4 – PD 165167, PD 172760 i U99363E.

Kierunek serotoninergiczny

Ze względu na to, że atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazują większe powinowactwo do receptorów $5-HT_{2A}$ niż do receptorów dopaminowych, oceniano selektywnych

antagonistów receptora $5-HT_{2A}$ jako potencjalne leki przeciwpsychotyczne.

Eplivanseryna: antagonist receptoru $5-HT_{2A/2C}$

Dorośli z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych ($n=481$) zostali losowo przydzieleni w proporcji 3:1:1 do grup, z których jedna otrzymywała stałe dawki badanego leku, druga placebo, a trzecia haloperidol przez okres 6 tygodni. Redukcja całkowitego wyniku w skali PANSS oraz wyniku w skali objawów negatywnych w grupie otrzymującej antagonistę $5-HT_{2A/2C}$ była taka sama, jak w grupie przyjmującej haloperidol i istotnie większa niż w grupie, w której stosowano placebo.²⁷

Inny selektywny antagonist $5-HT_{2A}$, M100907, chociaż w dwóch badaniach kumulacyjnych okazał się skuteczniejszy niż placebo, nie był tak skuteczny jak haloperidol.²⁸

Powyzsze badania sugerują, że chociaż antagoniści receptora $5-HT_{2A}$ cechują się pewnymi właściwościami przeciwpsychotycznymi, to nie wykazują przewagi nad antagonistami receptorów D_2 . Wydaje się, że antagoniści receptora $5-HT_{2A}$ mogą być pomocni w zwalczaniu objawów negatywnych, dzięki zwiększeniu stężenia dopaminy w rejonie mezo-kortykalnym.²⁹

Sugerowano, że agoniści receptora $5-HT_{1A}$, których przedstawicielem jest klozapina mogą zwiększać stężenie dopaminy w korze przedczołowej. Działanie to mogłoby tłumaczyć skuteczność klozapiny wobec objawów negatywnych i dysfunkcji poznawczych u chorych na schizofrenię. Dotychczasowe próby opracowania agonistów receptora $5-HT_{1A}$ nie doprowadziły jednak do stworzenia leku o profilu skuteczności klinicznej zbliżonym do klozapiny.³⁰

Również receptory $5-HT_{2C}$, $5-HT_4$ i $5-HT_6$ były potencjalnym punktem uchwytu przy opracowywaniu leków przeciwpsychotycznych. Selektywne działanie na receptor $5-HT_{2C}$, dzięki zmniejszaniu stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym i mezo-kortykalnym, ale nie w rejonie nigrostriatalnym, może sugerować skuteczność przeciwpsychotyczną bez EPS.²⁹ Ponieważ wykazano, że działanie antagonistyczne w stosunku do receptora $5-HT_{2C}$ powoduje przyrost masy ciała, działanie agonistyczne wobec tego receptora może być przydatne w zmniejszaniu przyjmowania pokarmów i redukcji masy ciała pacjentów.³¹

Receptor $5-HT_4$ występuje w znaczących ilościach w hipokampie, korze czołowej i ciele migdałowatym. Stężenie tego receptora ulega zmniejszeniu w chorobie Alzheimera, dlatego przypuszcza się, że działanie agonistyczne wobec receptora $5-HT_4$ może być

korzystne w schizofrenii przez zwiększanie transmisji cholinergicznej w hipokampie. Istnieje zatem możliwość, że działające w ten sposób leki mogą być pomocne w leczeniu dysfunkcji poznawczych u chorych na schizofrenię.³² Powinowactwo klozapiny i olanzapiny do receptora 5-HT₆, jak udowodniono przedklinicznie, poprawia neurotransmisję cholinergiczną, może być pomocne w leczeniu deficytów neuropoznawczych w schizofrenii.³³

Do tej pory nie opublikowano wyników badań klinicznych dotyczących stosowania leków działających na receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ i 5-HT₆ u ludzi.

Inne receptory

Receptory α -adrenergiczne mogą mieć znaczenie w poprawie funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię. Rzeczywiście, agoniści receptora α -adrenergicznego typu 2, w tym klonidyna i guanfacyna, wykazują pewną skuteczność w poprawianiu funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię, jeżeli stanowią uzupełnienie standardowych leków przeciwpsychotycznych.^{34,35} Problem polega tutaj na tym, że wiele tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych ma działanie antagonistyczne wobec receptora α -adrenergicznego typu 2, zatem wybór pomiędzy działaniem agonistycznym a antagonistycznym wobec tego receptora stanowi wyzwanie.

Leki o działaniu cholinergicznym

Acetylocholina wpływa na różne rodzaje funkcji poznawczych, w tym uwagę, uczenie się i pamięć. Dysfunkcja cholinergiczna ma centralne znaczenie w leczeniu choroby Alzheimera. Wykazano, że inhibitory cholinestrazy spowalniają pogarszanie sprawności poznawczej w przebiegu tej choroby i innych schorzeń neurodegeneracyjnych.³⁶ Przypuszczano, że leki te mogą okazać się pomocne w zwalczaniu dysfunkcji poznawczych u chorych na schizofrenię, jednak wyniki okazały się rozczarowujące.³⁷

Receptory muskarynowe dla acetylocholiny

Istnieje pięć typów receptorów muskarynowych (M₁-M₅), przy czym receptor M₁ jest najściślej związany ze schizofrenią. Klozapina i jej metabolit N-desmetyloklozapina wiążą się z receptorem M₁, a N-desmetyloklozapina działa jako jego silny agonista.³⁸

Ksanomelina, agonista receptorów M₁ i M₄, wykazująca również aktywność wobec receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}, powodowała poprawę w zakresie aktywnych objawów psychotycznych w kontrolowanym placebo ba-

daniu z podwójnie ślepą próbą,³⁹ w którym oceniano 10 pacjentów przyjmujących ksanomelinę w porównaniu z grupą 10 pacjentów, którym podawano placebo. Pacjenci przyjmujący ksanomelinę wykazywali większą poprawę w skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) i PANSS, a także charakteryzowali się lepszym uczeniem się werbalnym i pamięcią krótkotrwałą w porównaniu z grupą kontrolną.

Zainteresowanie budziły również receptory nikotynowe dla acetylocholiny, ponieważ stwierdzono, że odsetek osób palących tytoń jest znacznie wyższy wśród chorych na schizofrenię w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.⁴⁰ Wykazano, że palenie tytoniu wpływa korzystnie na różne parametry funkcji poznawczych, łagodząc jednocześnie działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych.⁴⁰ Podejmowano znaczne wysiłki w celu zbadania potencjalnych zastosowań leków o działaniu nikotynopodobnym w leczeniu schizofrenii.

Glutaminian w schizofrenii

Rola glutaminianu w schizofrenii jest złożona. Ze względu na to, że fencyklidyna i ketamina, związki będące antagonistami NMDA, mogą powodować objawy psychotyczne, a także pogorszenie funkcji poznawczych i objawy negatywne, wysuwano hipotezę, że schizofrenia może być związana z hipofunkcją receptora NMDA.⁴¹ Uważa się jednak również, że nadmierna aktywność receptora NMDA może łagodzić objawy psychozozy.

Receptory NMDA to bramkowane ligan- dem kanały jonowe, posiadające zarówno pierwotne miejsce wiążące glutaminian, jak i alosteryczne miejsce wiążące glicynę. W świetle tego, że bezpośredni agonista miejsca wiązania glutaminianu może powodować nadmierne pobudzenie, prowadzące nawet do napadów drgawkowych, to miejsce wiążące glicynę receptora NMDA skupiało na sobie dużo uwagi przy opracowywaniu nowych leków przeciwpsychotycznych.

Oceniano agonistów receptora NMDA przyłączających się do miejsca wiązania glicyny. Do związków tych należały aminokwasy, takie jak glicyna, D-cykloseryna, D-seryna i D-alanina. Związki te dodawano do typowych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych i wykazano pewne istotne korzyści w zmniejszaniu objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii.⁴²

Inne próby zwiększenia stężenia glicyny polegały na hamowaniu transportera tego aminokwasu. Sarkozyna, inhibitor transportu glicyny o niewielkiej sile działania, był oceniany u chorych na schizofrenię. Wczesne dowody sugerują, że przyjmowanie sarkozy-

ny w dawce 2 g/24 h jako dodatku do niektórych leków przeciwpsychotycznych⁴³ prowadziło do istotnego dodatkowego zmniejszenia objawów pozytywnych i negatywnych, a także zaburzeń neuropoznawczych i ogólnych objawów psychopatologicznych charakterystycznych dla schizofrenii. Nie stwierdzono tego efektu, jeżeli sarkozyna stanowiła uzupełnienie leczenia klozapiną.⁴⁴ Sarkozyna była dobrze tolerowana. Trwają również badania nad potencjalnymi metodami prewencji schizofrenii w prodromalnym stadium choroby. Lek działa jako inhibitor transportera glicyny typu 1. Zwiększa stężenie glicyny w mózgu, wtórnie zwiększając aktywność receptora NMDA i prowadząc do redukcji objawów. Zgodnie z tym sarkozyna i inne transportery glicyny mogłyby stanowić interesującą opcję terapeutyczną i potencjalnie nowy kierunek terapii schizofrenii w przyszłości.

Receptor glutaminianu

Rodzinę receptora dla glutaminianu można podzielić na receptory jonotropowe i metabotropowe, aktywujące białko G sprzężone z procesami metabolicznymi zachodzącymi wewnątrz komórki.⁴⁵ Ligandami receptorów jonotropowych są NMDA, AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy) i kwasu kainowego. Receptor dla NMDA wiąże się przede wszystkim z kanałem wapniowym, natomiast receptor dla AMPA i kwasu kainowego - z kanałami sodowymi. Alosteryczna potencjalizacja receptora AMPA przez grupę związków zwanych ampakinami może pomóc w łagodzeniu niektórych objawów schizofrenii. Rzeczywiście, ampakina CX-516 dodana do klozapiny powodowała znaczącą poprawę dotyczącą pamięci i uwagi,⁴⁶ chociaż stosowana w monoterapii nie przynosiła żadnych korzyści.⁴⁷

Obecnie wyróżnia się osiem receptorów metabotropowych, które można podzielić na trzy grupy. Grupa 1, klasyfikowana jako mGLU R1 i mGLU R5 wykorzystuje inozytol w charakterze wtórnego przekaznika; grupa 2, klasyfikowana jako mGLU R2 i mGLU R3, wykorzystuje jako drugi przekaznik cAMP (cykliczny monofosforan adenozyliny); grupa 3, do której należy mGLU R4 i mGLU R6 (ograniczona przede wszystkim do siatkówki), mGLU R7 i mGLU R8 również wykorzystuje cAMP jako wtórny przekaznik. Oceniano wykorzystywanie selektywnych alosterycznych modulatorów receptorów mGLU R w leczeniu schizofrenii.

Receptory neurokinin

Neurokininy, odkryte w latach 30. XX wieku, są neuroprzekaznikami występującymi w istocie czarnej i prążkowiu. W przeciwień-

stwie do większości zidentyfikowanych do tej pory neuroprzekazników są one zbudowane raczej z peptydów niż z aminokwasów. Uważa się, że biorą udział w kontroli ruchów. Dopiero niedawno zasugerowano ich potencjał terapeutyczny jako przyszłych leków, natomiast receptory dla neurokinin są obiektem wielu badań. Zidentyfikowano neurokininy NK₁ i NK₃ jako potencjalne obiekty istotne dla opracowywania leków. Obecnie trwają badania nad kilkoma antagonistami tych związków. Talnetant i osanetant są antagonistami NK₃, ocenianymi w leczeniu schizofrenii.

NK₁ oceniano w depresji, natomiast antagonistów receptora NK₃ – w leczeniu schizofrenii. W jednym z badań²⁷ w grupie przyjmującej antagonistę NK₃, osanetant, stwierdzono istotnie większą poprawę w stosunku do poziomu wyjściowego niż w grupie przyjmującej placebo – na podstawie całkowitego wyniku w skali PANSS, nasilenia choroby w skali CGI i wyniku podskali psychozy w skali BPRS. Telnetant nie był oceniany w badaniach klinicznych w leczeniu schizofrenii.

Receptory kanabinolowe

W świetle prawdopodobnej, istotnej korelacji pomiędzy wcześniejszym używaniem kanabinoli a zachorowaniem na schizofrenię, zainteresowanie budziły badania nad endogennym układem kanabinolowym.^{48,49} Wyróżnia się dwa receptory dla kanabinoli, CB1 i CB2. SR 141716, wybiórczy antagonist receptoru CB1, chociaż wykazał pewną skuteczność przeciwpsychotyczną w badaniach przedklinicznych, nie potwierdził skuteczności w porównaniu z placebo.

Receptory neurotensyny

Neurotensyna jest neuropeptydem zbudowanym z 13 aminokwasów, który przypuszczalnie ma znaczenie w regulacji uwalniania hormonu luteinizującego i prolaktyny i wykazuje istotne interakcje z układem dopaminergicznym. Są dowody, że, ponieważ agoniści neurotensyny mogą odwracać nadaktywność indukowaną amfetaminą, neurotensyna może mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu schizofrenii. Konieczna jest ocena badań klinicznych nas agonistami neurotensyny. Ze względu na zwiększone uwalnianie neurotensyny w schizofrenii, jej antagoniści mogą działać korzystnie w leczeniu tej choroby. W przeprowadzonym niedawno badaniu²⁷ wykazano jednak, że antagoniści neurotensyny w porównaniu z haloperidolem i placebo nie powodowały efektów zbliżonych jak w grupie otrzymującej haloperidol, ani nie dawały różnic wobec placebo w zakresie żadnego z badanych parametrów (całkowity wynik w skali PANSS, nasilenie choroby w skali CGI i wynik w podskali psychozy w skali BPRS).

Podsumowanie

Generalnie, zakładając, że klozapina jest lekiem idealnym, wydaje się, że istnieje potrzeba opracowania leków naśladujących działanie klozapiny, z wyjątkiem profilu działań niepożądanych. Klozapina jest „lekiem idealnym”, wykazującym powinowactwo do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, D₁, D₂, D₃, D₄, α₁, α₂, M₁, M₂ i H₁. Wydaje się, że osiągnięcie takiego efektu może wymagać polipragmatyzacji i strategii potencjalizacji, istnieje jednak nadzieja na opracowanie selektywnych, pojedynczych związków, które działałyby wielokierunkowo przy zmniejszeniu działań niepożądanych. Sprawdzanie różnych potencjalnych molekularnych punktów uchwytu pod względem skuteczności w leczeniu schizofrenii wydaje się determinować przyszłość w opracowywaniu leków przeciwpsychotycznych.

Pismienictwo

1. Delay J, Deniker P, Harl JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol* (Paris). 1952;110(2):112-117.
2. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):62-67.
3. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(suppl 1):9-26.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
5. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975;188(4194):1217-1219.
6. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptors and average clinical doses. *Science*. 1976;194(4264):546.
7. Bakshi VP, Geyer MA. Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* (Berl). 1995;122(2):198-201.
8. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(1):381-389.
9. Tamminga CA. The science of antipsychotics: mechanistic insights. *CNS Spectr*. 2003;11(9 suppl 2):5-9.
10. Agid Y, Buzsáki G, Diamond DM, et al. How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(3):189-201.
11. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):428-436.
12. Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):2033-2046.
13. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(3):613-633.
14. Bender KJ. Investigational agents and methodologies at NCDEU. *Psychiatric Times*. 2001;18(11):40.
15. Mauri M, Volonteri LS, Fiorentini A, et al. Clinical outcome and plasma levels of clozapine and norclozapine in drug-resistant schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2004;66(2-3):197-198.
16. Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, Nobrega JN, Kapur S. Evaluation of N-desmethylclozapine as

- a potential antipsychotic—preclinical studies. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(7):1540-1549.
17. Geffen Y, Nudelman A, Gil-Ad I, et al. BL-1020: A novel antipsychotic drug with GABAergic activity and low catalepsy, is efficacious in a rat model of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Aug 29 [Epub ahead of print].
 18. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00694707?spons=%22Forest+Laboratories%22&spons_ex=Y&rank=4. Accessed November 18, 2008.
 19. NeuroSearch. ACR325. Available at: www.neurosearch.com/Default.aspx?ID=753. Accessed November 8, 2008.
 20. Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* (Berl). 2004;174(1):3-16.
 21. Gray JA, Roth BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12(10):904-922.
 22. Reavill C, Taylor SG, Wood MD, et al. Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D (3) receptor antagonist, SB-277011-A. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(3):1154-1165.
 23. Laszly J, Laszlovszky I, Gyertyán I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology* (Berl). 2005;179(3):567-575.
 24. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia. *J Recept Signal Transduct Res*. 2004;24(3):131-147.
 25. Kramer MS, Last B, Getson A, Reines SA. The effects of a selective D4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D4 Dopamine Antagonist Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(6):567-572. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(12):1080.
 26. Corrigan MH, Gallen CC, Bonura ML, Merchant KM; Sonepripazole Study Group. Effectiveness of the selective D4 antagonist sonepripazole in schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):445-451.
 27. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):975-984.
 28. de Paulis T. M-100907 (Aventis). *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2(1):123-132.
 29. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther*. 2007;113(2):296-320.
 30. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(4):353-359.
 31. Zieba R. Obesity: a review of currently used antiobesity drugs and new compounds in clinical development]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 2007;61:612-626.
 32. Roth BL, Hanzavareh SM, Blum AE. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology* (Berl). 2004;174(1):17-24.
 33. Reavill C, Rogers DC. The therapeutic potential of 5-HT6 receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2(1):104-109.
 34. Fields RB, Van Kammen DP, Peters JL, et al. Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from change in psychosis. Preliminary findings. *Schizophr Res*. 1988;1(6):417-423.
 35. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;51(5):349-357.
 36. Sarter M, Bruno JP. Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;23(1-2):28-46.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 30