Częściowi agoniści receptorów D2 – aspekty farmakologiczne, metabolizm i zastosowanie w leczeniu psychoz z kręgu schizofrenii

mgr Łukasz Grabowski[1,2,✉]

lek. med. Magdalena Malczewska[3]

mgr Krystian Gronowski[4]

[1]Szkoła Doktorska Nauk Społecznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
[2]Poradnia Zdrowia Psychicznego Bielany, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu
[3]Oddział Psychiatryczny Męski, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu
[4]Oddział Dzienny Psychiatryczny Rehabilitacyjny, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu

https://doi.org/10.18388/pb.2021_626

✉autor korespondujący: lukasz.grabow890@gmail.com

Słowa kluczowe: atypowe neuroleptyki, schizofrenia, objawy negatywne, funkcje poznawcze

Wykaz skrótów: ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; COMT – katecholo-O-metylotransferaza; DCAR – desmetylokariprazyna; DDCAR – didesmetylokariprazyna; EPS – objawy pozapiramidowe; ICD – International Classification of Diseases; PFC – kora przedczołowa; rD – receptory dopaminergiczne; SCD – subiektywne skargi poznawcze; SDAM – modulator aktywności dopaminowo-serotoninergicznej; SNRI – inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

STRESZCZENIE

Celem artykułu jest przegląd wybranych informacji na temat najnowszych atypowych leków przeciwpsychotycznych, które cechują się częściowym agonizmem względem receptorów D2 dla dopaminy: brekspiprazolu, arypiprazolu, kariprazyny oraz lumateperonu. W pracy omówiono lokalizacyjne i biochemiczne aspekty receptorów D2. Szczególnie istotnym miejscem dla interakcji neuroleptyków jest brzuszny system prążkowiowo-gałkowy oraz struktury wchodzące w skład szlaku mezokortykalnego. Szlak ten obejmuje swoim zasięgiem płaty czołowe, wykazujące anomalie strukturalne i funkcjonalne w schizofrenii. Opisano profil symptomatologiczny oraz syndromologiczny schizofrenii wraz z praktycznymi wskazówkami dla klinicystów. Uwzględniono zarówno podziały psychopatologiczne archaiczne (na przykład dychotomia objawów pozytywnych i negatywnych, symptomy pierwszo- i drugorzędowe), jak i współcześnie obowiązujące (ICD-11). Brekspiprazol, który jest pochodną chinolu, cechuje się dużym podobieństwem strukturalnym do arypiprazolu. Posiada on jednak nieco inny mechanizm psychofarmakologiczny skoncentrowany wokół mniejszej aktywności dopaminergicznej, co przekłada się na mniejsze ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i silniejszej serotoninergicznej implikującej efekty anksjolityczne, przeciwdepresyjne oraz prokognitywne. Kariprazyna, będąca N-alkilopiperazyną, działa antagonistycznie dla receptorów serotoninergicznych oraz agonistycznie względem receptorów dopaminergicznych. Badania wskazują, iż, oprócz schizofrenii, ma zadowalające efekty kliniczne w stanach psychotycznych wieku podeszłego oraz agitacji o różnej etiologii. Lumateperon (ITI-007) wyróżnia się na tle omawianych w tej pracy leków z powodu modulacji systemu glutaminergicznego. Ze względu na mechanizm działania w literaturze naukowej jest również określany jako modulator fosfoproteiny dopaminy. Każdy z wymienionych leków posiada potencjał redukujący objawy wytwórcze (urojenia, halucynacje) i ubytkowe (osłabienie funkcji poznawczych, autyzm, objawy z grupy „ambi"). Ich metabolizm odbywa się głównie przy udziale enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6. Zastosowanie analizowanych w tej pracy leków nie ogranicza się jedynie do psychoz z kręgu schizofrenii. Osiągają istotne efekty kliniczne również w zakresie niektórych chorób afektywnych (szczególnie tych z odczynem psychotycznym) i zaburzeń neurorozwojowych. Wskazano na perspektywy dalszych poszukiwań nowych substancji przeciwpsychotycznych, które prawdopodobnie będą się koncentrowały na modulacji aktywności układu dopaminergicznego, serotoninergicznego i glutaminergicznego.

RECEPTORY D2 – CHARAKTERYSTYKA BIOCHEMICZNA I LOKALIZACYJNA

System dopaminergiczny jest jednym z najlepiej przebadanych układów neuroprzekaźnikowych u kręgowców. Zaburzenia oraz nieprawidłowości występujące w jego obrębie znajdują się w kręgu zainteresowania zarówno nauk podstawowych (neurobiologia, biochemia, fizjologia), jak i klinicznych (neurologia, psychiatria, neuropsychologia), ze względu na ich istotny wpływ na zachowanie zwierząt i człowieka. Wahania poziomów dopaminy (DA, 3-hydroksytryptaminy, 3,4-dihydroksyfenyloetyloaminy), będącej aminą katecholową, są obecnie wiązane z takimi zmiennymi behawioralnymi, jak subiektywne poczucie motywacji, zdolność do odczuwania przyjemności (ze względu na jej szczególny związek oparty o sprzężenie zwrotne z systemami endogennych opioidów, takich jak endomorfina, zwłaszcza w obrębie jądra półleżącego [1-4]), odczuwanie energii, zmniejszenie męczliwości, poszukiwanie stymulacji oraz regionów zainteresowania. Badania z zakresu psychofarmakologii DA pomagają wyjaśniać oraz przewidywać przyszłe zachowania organizmów i potencjalne odchylenia w tym zakresie. Przyczyniło się to do poszerzenia świadomości klinicystów na temat biologicznych mechanizmów rozwoju objawów psychopatologicznych w takich jednostkach, jak schizofrenia [5], choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia afektywne i osobowości [6-7]. Jest to kluczowy element przy poszukiwaniu nowych substancji leczniczych, pomagających łagodzić i zapobiegać tym symptomom. Celem niniejszego artykułu jest analiza i synteza wybranych wiadomości z zakresu farmakologii częściowych agonistów receptorów D2/D3, ze szczególnym uwzględnieniem arypiprazolu oraz jego potencjalnego następcy – brekspiprazolu.

Receptory metabotropowe D1 i D2 (zob. Tabela 1) są związane z cyklazą adenylową, gdzie te pierwsze ją stymulują, a te drugie charakteryzują się hamowaniem obrotu fosfatydyloinozytolu oraz wpływają na kanały wapniowe i potasowe. rD2 są zlokalizowane zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie. Wyróżnia się w nich następujące grupy: rD2A, rD2B (określany również jako rD3) i rD2C (utożsamiany z rD4). Rozmieszczenie rD obejmuje szczególnie prążkowie brzuszne (ang. *ventral striatum*) i jest związane z czynnością brzusznego systemu prążkowiowo-gałkowego [8], natomiast łupina jądra półleżącego stanowi kluczowy region dla aktywności farmakologicznej leków przeciwpsychotycznych. Między innymi, w łupinie jądra półleżącego zaobserwowano dużą ilość wysp małokomórkowych (ang. *small-celled islands*) nazywanych też wyspami krańcowymi (ang. *terminal islands*). Neurony tych wysp zawierają dużą liczbę rD, receptorów opioidowych oraz białko Bcl-2, które może świadczyć o niedojrzałości występujących tam komórek [9-10]. Pacjenci ze schizofrenią prezentują zwiększoną liczbę rD w prążkowiu brzusznym, co może być wskaźnikiem polimorfizmu genetycznego mającego korelację z ryzykiem rozwoju procesu schizofrenicznego. Badania wskazują, iż farmakoterapia lekami przeciwpsychotycznymi powoduje zmniejszenie liczby rD w prążkowiu brzusznym [11]. Uszkodzenie pętli korowo-podkorowej zawierającej rD i obejmującej korę przedczołową (ang. *prefrontal cortex*) oraz prążkowie brzuszne wywołuje w późniejszym etapie objawy przypominające schizofrenię, głównie urojenia prześladowcze oraz omamy z różnych modalności zmysłowych [12].

Tabela 1. Zarys czynności rD1 i rD2.

Rodzina	Receptory	Białko G	Synteza cAMP
D1	D1, D5	G_s	Aktywują cyklazę adenylanową w celu zwiększenia syntezy cAMP
D2	D2, D3 (presynaptyczne autoreceptory), D4	G_i	Hamują cyklazę adenylanową celem zmniejszenia cAMP → zmniejszanie się fosforylacji hydroksylazy tyrozynowej (kinaza białkowa A) → zmniejszenie syntezy dopaminy; rD3 – zamykając presynaptyczne kanały Ca2+ zmniejszają ilość uwalnianej dopaminy

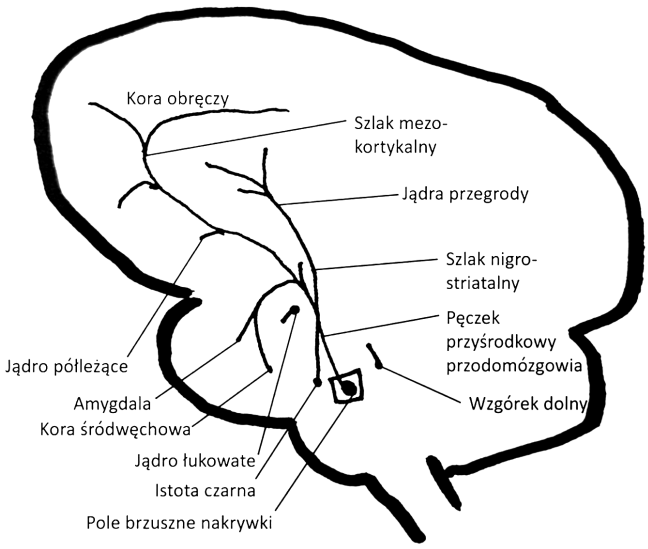
Oprócz brzusznego systemu prążkowo-gałkowego, najważniejsze szlaki dopaminergiczne obejmują system nigrostriatalny (głównie pole A9 obejmujące część zbitą istoty czarnej i pole A10 obejmujące pole brzuszne nakrywki; powiązany z prawidłową aktywnością ruchową), struktury limbiczne i korowe (układ mezokortykalny i mezolimbiczny, związane z regulacją afektywną) oraz układ lejkowo-przysadkowy (regulacja sekrecji prolaktyny). W korze mózgowej najczęściej obserwowane są rD1, natomiast w korze limbicznej rD1 i rD2. Prążkowie stanowi punkt zakończenia aksonów dopaminergicznych istoty czarnej [13]. Wobec tego, stanowi ono ważny punkt zainteresowania w zakresie farmakoterapii zarówno psychoz z kręgu schizofrenii, jak i chorób neurodegeneracyjnych.

Głównym założeniem mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych III generacji jest nie tylko działanie antagonistyczne względem rD, ale również agonistyczne, co ma powodować zmniejszenie przekaźnictwa dopaminy w regionach, gdzie jest ono nadmierne. Wskazuje się na korzystne działanie leków o takim profilu farmakologicznym, szczególnie w zakresie objawów ubytkowych i zaburzeń funkcji poznawczych [14]. Leki zaliczane do III generacji neuroleptyków to arypiprazol, brekspiprazol, kariprazyna oraz lumateperon. Zostaną one omówione w dalszej części artykułu, ze szczególnym naciskiem na ich potencjał redukujący objawy psychopatologiczne w schizofrenii. Najważniejsze szlaki dopaminergiczne przedstawia Rycina 1.

SCHIZOFRENIA – PROFIL SYMPTOMATOLOGICZNY I SYNDROMOLOGICZNY

Psychozy schizofreniczne (zaburzenia schizofreniczne, schizofrenie) stanowią zróżnicowaną grupę stanów chorobowych, których podstawę stanowi tak zwany rozpad osobowości (w uproszczeniu: pacjent żyje w dwóch światach jednocześnie – rzeczywistym i psychotycznym, nie potrafi rozróżniać wytworów własnego umysłu od rzeczywistości). Rozpad osobowości dotyczy złożonych kompleksów uczuciowych (gnostyczno-dążeniowo-emocjonalnych), które warunkują prawidłową adaptację do otoczenia, adekwatne przeżywanie emocji oraz apercepcję środowiska [15]. Rozpad kontaktu ze światem zewnętrznym może być u chorego obserwowany przez wypowiadane treści urojeniowe lub doświadczenia omamowe.

Wczesna typologia objawów schizofrenii, opisana przez K. Schneider'a w latach 50. ubiegłego wieku obejmowała następujące symptomy pierwszorzędowe (osiowe): (1) poczucie nasyłania/ugłośnienia myśli (zjawiska podobne do telepatii), (2) omamy cenestetyczne (cielesne), (3) omamy słuchowe słowne, (4) urojeniowe spostrzeżenia. W latach 80 XX wieku T. Crow i N. Andreassen wprowadzili wykorzystywany do dzisiaj podział symptomów na pozytywne – wytwórcze (łac. *positivum*) i negatywne – ubytkowe (*negans*). Pierwsza grupa dotyczy pojawiania się nowej, patologicznej jakości w życiu psychicznym i obejmuje zaburzenia treści myślenia (urojenia, myśli nadwartościowe, nastawienia ksobne) oraz jakościowe zaburzenia spostrzegania (omamy prawdziwe, pseudohalucynacje, parahalucynacje/halucynoidy). Druga grupa obejmuje symptomy zwane „4A": autyzm (koncentracja na wewnętrznych przeżyciach, dereizm, zaburzenie umiejętności społecznych), ambiwalencja (doświadczanie sprzecznych stanów emocjonalnych w tym samym czasie), ambisentencja (wypowiadanie sprzecznych i niespójnych ze sobą treści) i ambitendencja (występowanie i wykonywanie sprzecznych, nielogicznych dążeń, czynności), ponadto blady afekt (spłycenie afektu), anhedonię (niemożność odczuwania przyjemności) oraz zaburzenia funkcji neuropsychologicznych (zazwyczaj funkcji zlokalizowanych w obrębie płata czołowego jako powikłanie hipofrontalności).



Rycina 1. Najważniejsze szlaki dopaminergiczne.

Przyjęta przez World Health Organization (WHO) w 2022 roku klasyfikacja ICD-11 (*International Classification of Diseases 11th Revision*) rezygnuje z obowiązującego dotychczas podziału na podtypy schizofrenii (w ICD-10 rozpoznanie F20): paranoidalnego, katatonicznego, hebefrenicznego, prostego i niezróżnicowanego. Zostały one sprowadzone do diagnozy 6A20, gdzie schizofrenia jest definiowana jako zaburzenie funkcji psychicznych, niewynikające z chorób somatycznych, które obejmuje [16-18]:

- Myślenie (zarówno formalne, jak i jakościowe – treściowe zaburzenia myślenia)
- Percepcję (jakościowe zaburzenia spostrzegania z różnych modalności)
- Doświadczanie siebie (poczucie braku kontroli własnych myśli, emocji, impulsów, zachowania)
- Funkcje poznawcze (deficyty neuropsychologiczne)
- Wola (osłabienie motywacji)
- Afekt (bladość, zawężenie sfery afektywnej)
- Zachowanie (dziwaczność, bezcelowość, nieprzewidywalność reakcji).

Tabela 2. Porównanie symptomów okresu przedchorobowego i pełnoobjawowego epizodu psychotycznego schizofrenii.

Okres przedchorobowy	Epizod psychotyczny
1. Deficyty poznawcze: osłabienie neuropsychologicznych funkcji pamięciowych, wzrokowo-przestrzennych, wykonawczych, fluencji słownej, uwagi, czasu reakcji 2. Cechy osobowości: schizoidalne, schizotypowe, paranoiczne 3. Objawy prodromalne (zwiastunowe): lękowe, depresyjne, obsesje i kompulsje, stany przypominające dysocjacje, astenia, dezorganizacja myślenia i zachowania, paragnomen	1. Urojenia: najczęściej prześladowcze, ksobne, odsłonięcia, wpływu, rzadziej trucia 2. Omamy: najczęściej słuchowe słowne (tak zwane „głosy") karzące, rozkazujące (imperatywne), niekiedy cenestetyczne, rzadziej wzrokowe 3. Brak wglądu w swój stan psychiczny, brak krytycyzmu chorobowego 4. Formalne zaburzenia myślenia 5. Niedostosowanie do otoczenia 6. Objawy ubytkowe (negatywne) i autyzm 7. Zazwyczaj nasilony lęk i zaburzenia afektywne (objawy niespecyficzne dla schizofrenii)

Klasyfikacja ICD-11 wskazuje również na możliwość występowania zaburzeń psychomotorycznych, w tym katatonii. W poprzedniej wersji zespół charakteryzujący się dominującymi objawami psychomotorycznymi hipokinetycznymi (*in minus*) lub hiperkinetycznymi (*in plus*) określany był jako schizofrenia katatoniczna (F20.2).

Początki poszczególnych syndromów psychopatologicznych mogą się różnić w zależności od predyspozycji genetycznych (na przykład hipoksja płodowa [19]) i środowiskowych (traumy, dysfunkcyjna rodzina) pacjenta. Można jednak wyróżnić poszczególne fazy rozwoju choroby o zróżnicowanych długościach trwania (zob. Tabela 2): przedchorobowa, prodromalna, pierwszy pełnoobjawowy epizod, remisja, kolejny epizod [20]. Najczęściej pierwszy epizod ma miejsce we wczesnej dorosłości. Niekiedy jednak objawy psychotyczne dają się obserwować w wieku podeszłym, gdzie zazwyczaj są to zaburzenia treści myślenia o usystematyzowanym charakterze. W takim przypadku mówi się o tak zwanej parafrenii (*paraphrenia senilis*), która nie jest zaliczana do schizofrenii. Traktuje się ją jako uporczywe zaburzenie urojeniowe lub organiczne zaburzenie urojeniowe, w zależności od dostępnych danych neuroobrazowych i laboratoryjnych diagnozowanego pacjenta.

Schizofrenia cechuje się wysoką dziedzicznością, która może wynosić aż 80% [21]. Coraz częściej wskazywana jest poligenetyczna etiologia tej choroby. Szczególne znaczenie od strony biochemicznego podłoża psychoz z tej grupy posiada delecja 22q11.2 [22] i mutacja genu *SETD1A* [23]. Region 22q11 koduje dwie izoformy katecholo-O-metylotransferazy (*COMT*), która jest enzymem degradującym aminy katecholowe (w obecności jonów Mg^{2+} katalizuje przenoszenie rodnika metylowego z S-adenozylo-L-metioniny do grupy 3-hydroksylowej katecholamin). Nieprawidłowa aktywność COMT, wpływająca na osłabienie degradacji katecholamin może przyczynić się do nadczynności układu dopaminergicznego i, w rezultacie, ekspresji objawów psychotycznych. Inną jednostką, związaną z delecją regionu 22q11 jest zespół podniebienno-sercowo-twarzowy, który w swoim przebiegu również może ujawniać objawy psychotyczne [24].

BREKSPIPRAZOL – NAJNOWSZY PRZEDSTAWICIEL CZĘŚCIOWYCH AGONISTÓW RD2

FARMAKOLOGIA I METABOLIZM

Brekspiprazol (7-{4-[4-(benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo]butoksy}chinolin-2(1H)-on), jest to nowy lek przeciwpsychotyczny (neuroleptyczny) III generacji, zatwierdzony przez FDA w 2015 roku do leczenia farmakologicznego psychoz z kręgu schizofrenii i chorób depresyjnych u osób dorosłych. Uważa się go za potencjalnego następcę arypiprazolu, który był uznawany za jedynego sprawdzonego antagonistę rD2 [25-26]. Od strony profilu psychofarmakologicznego, brekspiprazol jest częściowym agonistą rD2 oraz receptorów serotoninowych 1A. Wobec tego, określa się go

również mianem modulatora aktywności dopaminowo-serotoninergicznej (ang. *serotonin-dopamine activity modulator*, SDAM). Wykazuje on również wysokie powinowactwo do receptorów α-adrenergicznych. Mimo tego, iż cząsteczka brekspiprazolu cechuje się dużym podobieństwem do arypiprazolu, to zachodzą między nimi znaczące różnice w zakresie siły powinowactwa do poszczególnych receptorów. Na przykład, jego wewnętrzna aktywność w przypadku rD2 jest mniejsza niż arypiprazolu, co przekłada się na słabsze ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych. Ponadto, brekspiprazol silniej wiąże się z receptorami 1A i 2A dla serotoniny (Tabela 3) [27].

Powinowactwo do receptorów dopaminergicznych oraz serotoninergicznych brekspiprazolu stanowi istotny czynnik wpływający na ujawnianie się zarówno objawów afektywnych (na przykład obniżonego nastroju), jak i ubytkowych (deficyty umiejętności społecznych).

Tabela 3. Charakterystyka brekspiprazolu.

Nazwa leku	Wzór sumaryczny	Masa	Powinowactwo	Zastosowanie
Brexpiprazole	$C_{25}H_{27}N_3O_2S$	433,6 g/mol	5-HT1A (K_i = 0,12 nM) 5-HT2A (K_i = 0,47 nM) 5-HT2B (K_i = 1,9 nM) 5-HT7 (K_i = 3,7 nM) D2 (K_i = 0,30 nM D3 (K_i = 1,1 nM) α1A (K_i = 3,8 nM) α1B (K_i = 0,17 nM) α1D (K_i = 2,6 nM) α2C (K_i = 0,59 nM) H1 (K_i = 19 nM) M1 (67% hamowania aktywności przy 10 μM)	Farmakoterapia: schizofrenii, depresji, stanów agitacji w zespołach otępiennych w przebiegu choroby Alzheimer'a, zespół stresu pourazowego (PTSD) i inne zaburzenia po wydarzeniach traumatycznych

Po podaniu pojedynczej dawki brekspiprazolu T_{max} = ok. 4 godzin, biologiczny czas półtrwania wynosi 91 godzin, natomiast bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym to 95%. Jest on wydalany razem z moczem (25%) i kałem (46%). Stężenie terapeutyczne leku wynosi 40-140 ng/L a poziom alarmowy 280 ng/L. Prawdopodobnie, jest on dystrybuowany pozanaczyniowo, ponieważ objętość dystrybucji (V_d) po podaniu dożylnym wynosi 1,56 +/- 0,42 l/kg. Właściwości lipofilowe leku mają duże znaczenie przy przekraczaniu bariery krew-mózg, ale mogą też powodować jego magazynowanie w tkance lipidowej.

Metabolizm brekspiprazolu odbywa się przy udziale CYP3A4 (46,7%) oraz CYP2D6 (43,3%), natomiast jego głównym metabolitem jest DM-3411 ($C_{25}H_{27}N_3O_3S$), który nie wykazuje aktywności farmakologicznej [28-29]. Zakłada się, iż brekspiprazol, poprzez łączony częściowy antagonizm do r5-HT1A i rD2, antagonizm względem 5-HT2A oraz wiązanie się z nimi z powinowactwem subnanomolarnym, powoduje, na przykład:

- stymulację rD2 w warunkach niskiego poziomu dopaminy, jednocześnie osłabiając ich aktywację, gdy poziom tego neuroprzekaźnika będzie za wysoki
- częściowy agonizm do 5HT1A może mieć pozytywny wpływ na funkcje kognitywne.

Brekspiprazol jest pochodną chinolu i jest strukturalnie bardzo podobny do arypiprazolu. Posiada on jednak dodatkowy pierścień tiofenowy, co ma przełożenie na odmienny mechanizm farmakodynamiczny. Jego mniejsza aktywność na rD2 jest powiązana z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia akatyzji i objawów pozapiramidowych, natomiast większa aktywność względem 5-HT1A oraz 5-HT2A przekłada się na silniejsze właściwości anksjolityczne, przeciwdepresyjne, prokognitywne a także rzadziej rozwijane symptomy bezsenności. Antagonizm względem 5-HT1A jest związany z potencjałem sedującym. Przyjmowany w dawkach terapeutycznych zajmuje 59-75% receptorów dopaminergicznych, czyli podobnie, jak leki ze starszych generacji neuroleptyków. Wobec tego, brekspiprazol posiada odpowiednią skuteczność w redukowaniu objawów wytwórczych, przy równoczesnym pozytywnym wpływie terapeutycznym na symptomy ubytkowe ze względu na częściowy agonizm względem rD3 [30].

Badania dotyczące wpływu brekspiprazolu na czynność transporterów monoamin dają niejednoznaczne wyniki. Zgodnie z modelami *in vitro* z użyciem komórek zwierzęcych wskazują na hamujący wpływ względem czynności transporterów monoamin, podobnie do inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors*, SNRI). Modele wykorzystujące ludzki materiał komórkowy potwierdzają ten wpływ, jednak na mniejszym poziomie. Należy podkreślić, iż nie udało się do tej pory zreplikować wymienionego efektu w innych badaniach *in vitro* na materiale odzwierzęcym [31].

WAŻNE INTERAKCJE

Z perspektywy farmakokinetycznej należy zwrócić uwagę na możliwe interakcje brekspiprazolu ze składnikami odżywczymi. Produkty zawierające w sobie inhibitory CYP3A4 lub CYP2D6, na przykład soki z grejpfruta, czerwone wino, piwa, pieprz, mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na lek [32]. Z drugiej strony, induktory CYP3A4, takie jak karbamazepina, glikokortykosteroidy lub produkty zawierające CYP3A4 (imbir), mogą powodować zmniejszenie skuteczności farmakologicznej brekspiprazolu (Tabela 4) [33].

Brekspiprazol może charakteryzować się raczej niewielkim działaniem hamującym względem czynności CYP2B6, CYP3A4 i CYP2D6, jednak nie wskazuje się na ryzyko interakcji lekowych w tym zakresie [36]. Wykazano, iż podawany doustnie nie wywoływał zmian w zakresie metabolizmu pojedynczych dawek lowastatyny (CYP3A4), bupropionu (CYP2B6) i dekstrometorfanu (CYP2D6). Ponadto, nie odnotowano działań niepożądanych w przypadku funkcjonowania transportera PgP i BCRP.

Tabela 4. Podsumowanie farmakodynamiki i efektów farmakologicznych brekspiprazolu. Opracowano na podstawie: [34-35]

Receptor	Interakcja	Efekty kliniczne
rD3	Częściowy agonizm	Pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, depresyjne, poprawa funkcji poznawczych
5-HT1A	Antagonizm	Sedacja, działanie anksjolityczne, przeciwpsychotyczne, zmniejszenie ryzyka rozwoju objawów pozapiramidowych
5-HT7	Antagonizm	Efekt przeciwdepresyjny i prokognitywny
5-HT2C	Niewielki antagonizm	Działanie przeciwdepresyjne, może powodować zwiększone łaknienie
α1	Umiarkowany antagonizm	Działanie sedatywne, ryzyko rozwoju niedociśnienia ortostatycznego
α2	Antagonizm	Wpływ na aktywność neuroleptyczną
H1	Antagonizm	Ryzyko zwiększenia masy ciała, sedacja, działanie przeciwlękowe i uspokajające

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Ze wskazań klinicznych do stosowania brekspiprazolu, obecnie najbardziej rozpowszechnioną i najlepiej przebadaną jednostką jest schizofrenia. Badania zwracają uwagę na pozytywny efekt leku względem epizodów dysforycznych z agresją, poprawę funkcji poznawczych, zmniejszenie ciężkości objawów psychotycznych i ubytkowych a także ogólną poprawę funkcjonowania pacjentów [37]. Największą efektywność w leczeniu symptomów psychotycznych zaobserwowano przy dawce 4 mg na dobę, jednak istnieją przesłanki sugerujące zadowalające działanie w większych dawkach [38]. Mono-terapia brekspiprazolem również stanowi bezpieczną i dobrze rokującą alternatywę względem starszych leków z bardziej uciążliwymi skutkami ubocznymi. Przy jego stosowaniu obserwuje się niskie ryzyko nawrotu epizodu psychotycznego, podobnie jak przy administracji arypiprazolu, olanzapiny oraz kariprazyny [39]. Badania z udziałem osób z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej informują o istotnym działaniu przeciwdepresyjnym, podobnym do kwetiapiny, przewyższającym efekty uzyskiwane w leczeniu arypiprazolem, risperidonem lub olanzapiną skojarzonym ze środkami przeciwdepresyjnymi [40-41].

Podsumowując, brekspiprazol stanowi obiecującą alternatywę leczenia psychoz z kręgu schizofrenii oraz chorób depresyjnych, zarówno jako monoterapia, jak i lek w polifarmakoterapii. Cechuje się niskim ryzykiem rozwoju objawów pozapiramidowych i innych skutków ubocznych, dzięki swojemu unikalnemu profilowi działania względem systemu dopaminergicznego i serotoninergicznego. Ponadto, istotną kwestię stanowi aktywność prokognitywna ze względu na częste zgłaszane przez pacjentów ze schizofrenią subiektywne skargi poznawcze (ang. *subjective cognitive decline*, SCD), szczególnie skoncentrowane wokół pamięci deklaratywnej i funkcji uwagowych. Ich prawidłowe działanie jest niezbędne do optymalnego funkcjonowania we współczesnym, przeciążonym informacyjnie społeczeństwie. Wskazane są dalsze badania, które pomogą dokładniej zrozumieć neurobiologiczne działanie brekspiprazolu. Szczególnie jego potencjał redukujący objawy negatywne oraz facylitujący umiejętności społeczne.

ARYPIPRAZOL – SPRAWDZONY I SKUTECZNY AGONISTA RD2

FARMAKOLOGIA I METABOLIZM

Arypiprazol (7-[4-[4-(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]butoksy]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on) jest nowoczesnym lekiem przeciwpsychotycznym, będącym chinolonem, dichlorobenzenem, eterem aromatycznym, delta-laktamem, N-alkilopiperazyną oraz N-arylopiperazyną, gdzie w pozycji 1 podstawiona jest grupa 4-[(2-okso-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-ylo)oksy]butylowa i w pozycji 4 grupa 2,3-dichlorofenylowa. Stosuje się go nie tylko w leczeniu psychoz z kręgu schizofrenii, ale również w przypadkach zaburzeń nastroju, takich jak choroba afektywna dwubiegunowa typu I. Ponadto, ma udowodnioną efektywność w epizodach dysforycznych o podłożu neurorozwojowym (autyzm) i zespole Tourette'a. Jest dostępny zarówno w formie administracji doustnej, jak i w iniekcjach, które są szczególnie przydatne w stanach pobudzenia w przebiegu schizofrenii lub epizodu maniakalnego. Aktywność farmakologiczna arypiprazolu jest skoncentrowana wokół właściwości antagonistycznych względem rH1 oraz agonistycznych dla systemu serotoninergicznego, dopaminergicznego i adrenergicznego (Tabela 5).

Arypiprazol stanowi skuteczną opcję w terapii zarówno objawów negatywnych, jak i pozytywnych w schizofrenii.

Tabela 5. Charakterystyka arypiprazolu. Opracowano na podstawie [42]; ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa.

Nazwa leku	Wzór sumaryczny	Masa	Powinowactwo	Zastosowanie
Aripiprazolum	$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$	448,4 g/mol	D2 (K_i = 0,34 nM) D3 (K_i = 0,8 nM) D4 (K_i = 44 nM) 5HT1A (K_i = 1,7 nM) 5HT2A (K_i = 3,4 nM) 5HT2C (K_i = 15 nM) 5HT7 (K_i = 39 nM) α1 (K_i = 57 nM) H1 (K_i = 61 nM) Wychwyt zwrotny serotoniny (K_i = 98 nM) Receptory muskarynowe (IC50>1000 nM)	Farmakoterapia: psychozy z kręgu schizofrenii, duże zaburzenie depresyjne, zaburzenia neurorozwojowe, stany agitacji/pobudzenia psycho ruchowego o różnej etiologii, ChAD typu I, katalepsja, psychozy o podłożu organicznym, choroby neurodegeneracyjne z odczynem psychotycznym

Jego zaletą, podobnie jak w przypadku brekspiprazolu, jest stosunkowo niskie ryzyko rozwoju symptomów pozapiramidowych w porównaniu do starszych leków, na przykład haloperidolu. Nie powoduje skutków ubocznych pod postacią przyrostu masy ciała lub hiperprolaktynemii [43-45].

Dawkowanie arypiprazolu jest zależne od wieku pacjenta i stopnia ciężkości przebiegu choroby. U pacjentów pediatrycznych zazwyczaj rozpoczęcie farmakoterapii ma miejsce przy 2 mg na dobę i może zostać zwiększone do 10 mg na dobę w zależności od diagnozy i zapotrzebowania. W przypadku dorosłych można rozpoczynać od 10 mg na dobę i zwiększać do maksymalnie 30 mg na dobę [46].

Biodostępność arypiprazolu wynosi 87%, niezależnie od spożywania niskotłuszczowych posiłków. Maksymalne stężenie w osoczu następuje po ok. 3-5 godzinach po podaniu [46-47]. Badania *in vitro* wskazują na udział w metabolizmie leku głównie enzymów CYP2D6 oraz CYP3A4 w zakresie dehydrogenacji, hydroksylacji i N-dealkilacji (pośrednicząca rola CYP3A4) [46]. Należy zaznaczyć, iż główne metabolity arypiprazolu różnią się w zależności od częstotliwości podawania. Przy rzadszym dawkowaniu obserwuje się głównie produkt fazy I metabolizmu, czyli dehydroarypiprazol, natomiast przy częstym podawaniu dominuje produkt fazy II, którym jest BMS-337041. Literatura wskazuje na obecność w moczu związków jonowych zawierających ugrupowanie iminowe (-C=N-), również będących metabolitami leku [48]. Należy zaznaczyć, że dehydroarypiprazol wykazuje aktywność farmakologiczną względem rD2, co może dodatkowo przyczyniać się do przedłużonego efektu przeciwpsychotycznego przy uśrednionym okresie półtrwania arypiprazolu wynoszącym ok. 75 godzin [46, 49]. Wskazany okres półtrwania jest zależny od aktywności enzymatycznej. Na przykład, pacjenci prezentujący polimorfizm CYP2D6 powodujący zmniejszenie jego aktywności mogą doświadczać wydłużonej eliminacji leku, mogącej wynosić od 95 do 146 godzin [50]. Zwiększone stężenia w osoczu mogą być również powodowane aspektami polifarmakoterapeutycznymi. Arypiprazol, dzięki swoim właściwościom przeciwdepresyjnym, może być przyjmowany łącznie ze środkami przeciwdepresyjnymi metabolizowanymi przez CYP3A4 i CYP2D6, takimi jak fluwoksamina, fluoksetyna lub paroksetyna. Przełoży się to na podwyższenie poziomów tych środków w osoczu [49]. W takiej sytuacji wskazana jest szczególna ostrożność i monitorowanie stanu pacjenta.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Tabela 5 wskazuje, iż arypiprazol od strony farmakodynamicznej charakteryzuje się wysokim powinowactwem względem receptorów układów dopaminergicznego i serotoninergicznego. Podobnie jak w przypadku brekspiprazolu, różni się on od poprzednich generacji leków neuroleptycznych częściowym agonizmem względem rD2, rD3, r5-HT1A oraz r5-HT2C. Efekty kliniczne są osiągane, gdy lek zajmie ok. 90% rD2. W przypadku receptorów serotoninergicznych poprawa jest osiągalna przy zajęciu nieco mniejszej ich liczby [51]. Szczególnie korzystne dla osiągnięcia zniesienia objawów pozytywnych (urojenia, halucynacje z różnych modalności) może być blokowanie rD2 w obszarze prążkowia brzusznego, ze względu na wskazane wcześniej zwiększenie liczby tych receptorów (łupina jądra półleżącego). Warto zwrócić uwagę na ciekawy mechanizm działania arypiprazolu, mogący potencjalnie wpływać korzystnie na funkcje poznawcze: poprzez aktywujące działanie na somato-dendrytyczne r5-HT1A, następuje zmniejszenie wydzielania serotoniny oraz zwiększenie uwalniania dopaminy na poziomie kory mózgowej. Przekłada się to na znaczącą redukcję objawów negatywnych i może działać wspierająco na funkcje motywacyjne u leczonych pacjentów [52]. Dodatkowym atutem arypiprazolu, w porównaniu do olanzapiny lub klozapiny, jest jego mniejszy potencjał do indukcji wzrostu wagi (nie jest to jednak całkowity brak ryzyka ze względu na antagonizm względem rH1).

Podsumowując, monoterapia arypiprazolem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w farmakoterapii objawów pozytywnych, negatywnych i poznawczych w przebiegu schizofrenii i chorób pokrewnych (np. zaburzenia schizoafektywne [53]). Podobnie jak w przypadku brekspiprazolu, dużym atutem tego leku jest jego działanie wspierające względem funkcji neurokognitywnych, przy zachowaniu dobrego potencjału przeciwpsychotycznego oraz niskim ryzyku rozwoju objawów pozapiramidowych. Należy jednak wspomnieć, że nie jest to lek całkowicie pozbawiony skutków ubocznych. Może się zdarzyć, iż w trakcie terapii będą pojawiały się zawroty głowy, ilościowe zaburzenia snu, tachykardia lub bóle głowy [54]. Powinno się poinformować pacjenta, aby obserwował swój stan i zgłaszał wszelkie objawy niepożądane. Mimo tego, badania naukowe wskazują na zdecydowaną przewagę korzyści terapii arypiprazolem nad objawami niepożądanymi. Praktyka również za tym przemawia ze względu na częstą obecność tego leku zarówno w polifarmakoterapii, jak i monoterapii.

KARIPRAZYNA – NOWOCZESNY NEUROLEPTYK

FARMAKOLOGIA I METABOLIZM

Kariprazyna (3-(4-{2-[4-(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]etylo}cykloheksylo)-1,1-dimetylomocznik) jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji rekomendowanym do leczenia schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Od strony struktury cząsteczki jest N-alkilopiperazyną, gdzie w pozycji 4 pierścienia piperazynowego obecna jest grupa 2,3-dichlorofenylowa. Jest stosowany jako sól chlorowodorkowa [55]. Profil farmakologiczny jest skoncentrowany wokół aktywności antagonistycznej względem receptorów serotoninergicznych oraz agonistycznej względem receptorów dopaminergicznych (rD2, rD3). Dzięki temu, kariprazyna znajduje również zastosowanie w leczeniu stanów psychotycznych wieku podeszłego, epizodów agitacji wynikających z przebiegu epizodu psychotycznego oraz depresji psychotycznej (Tabela 6).

Podobnie jak inne atypowe leki opisywane w tym artykule, kariprazyna cechuje się niższym poziomem blokady rD2 i rD3, w porównaniu do starszych pozycji, co przekłada się na niższe ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych. Niskie ryzyko utrzymuje się nawet przy maksymalnym wysyceniu receptorów [58]. Natomiast wchodzenie w interakcje kariprazyny z receptorami serotoninergicznymi jest związane z pośrednim stymulowaniem aktywności do-

Tabela 6. Charakterystyka kariprazyny. Opracowano na podstawie [56-57].

Nazwa leku	Wzór sumaryczny	Masa	Powinowactwo	Zastosowanie
Cariprazinum	$C_{21}H_{32}Cl_2N_4O$	427,41 g/mol	D3 (K_i = 0,085 nM) D2 (K_i = 0,49 nM) 5-HT1A (K_i = 2,6 nM) 5-HT2A (K_i = 19 nM) 5-HT2B (K_i = 0,58 nM) 5-HT2C (K_i = 134 nM) 5-HT7 (K_i = 111 nM) H1 (K_i = 23 nM) α1A (K_i = 134 nM)	Farmakoterapia: psychozy z kręgu schizofrenii (zarówno objawy pozytywne, jak i negatywne), epizody maniakalne, mieszane i depresyjne w przebiegu ChAD typu I, duże zaburzenie depresyjne, symptomy lękowe w psychozach o różnej etiologii

paminergicznej w szlaku nigrostriatalnym, co również ma działanie chroniące przed EPS. Mimo tego, lek ten nie jest całkowicie pozbawiony działań niepożądanych, takich jak akatyzja, niepokój lub drżenia spoczynkowe kończyn.

Mechanizm farmakologiczny kariprazyny nadal nie jest w pełni poznany. Tabela 6 wskazuje na silne wiązanie się z rD2 i rD3, jednak mocniejsze powinowactwo wykazuje do tych drugich [59]. Prawdopodobnie, dzięki temu posiada działanie wspierające dla funkcji poznawczych oraz przeciwdepresyjne. Podobnie jak arypiprazol, metabolity kariprazyny cechują się pewną aktywnością farmakologiczną. Są to głównie desmetylokariprazyna (DCAR) oraz didesmetylokariprazyna (DDCAR). Posiadają one silny potencjał do wiązana się z białkami osocza. Powstają w wyniku metabolizowania kariprazyny przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6:

Kariprazyna → [CYP3A4/CYP2D6] → DCAR → [CYP3A4/CYP2D6] → DDCAR → [CYP3A4] → metabolit hydroksylowy

Okresy półtrwania kariprazyny oraz jej metabolitów są stosunkowo długie, jak to przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Okresy półtrwania kariprazyny i jej metabolitów. Opracowano na podstawie [60]; DCAR – desmetylokariprazyna; DDCAR – didesmetylokariprazyna

Substancja	Okres półtrwania
Kariprazyna	31,6 – 68,4 h
DCAR	29,7 – 37,5 h
DDCAR	314 – 446 h

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Badania wskazują, iż dzięki profilowi farmakologicznemu, kariprazyna cechuje się niskim ryzykiem rozwoju metabolicznych skutków ubocznych oraz przyrostu wagi. W porównaniu z risperidonem, rzadziej powoduje ona hiperlipidemię, hiperglikemię i wiąże się z mniejszymi stężeniami glukozy i trójglicerydów we krwi [61]. Wobec tego, stanowi dobrą opcję terapeutyczną dla osób zmagających się z chorobami metabolicznymi (nawet w wieku podeszłym) lub źle pod tym względem reagujących na pozostałe atypowe neuroleptyki. Inne skutki uboczne, takie jak bezsenność, EPS, akatyzja, wymioty, nudności, zawroty głowy, objawy lękowe lub zaparcia zdarzają się z mniejszą częstotliwością, niż, przykładowo, podczas farmakoterapii olanzapiną i risperidonem [62].

Kariprazyna stanowi dobrze przebadaną opcję w leczeniu zarówno wytwórczych, jak i ubytkowych objawów schizofrenii [63]. W badaniach długoterminowych udowodniono, iż jej stosowanie wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem nawrotu epizodu psychotycznego, niż placebo [64]. Od strony psychologicznej szczególnie interesujące są jej właściwości lecznicze względem objawów negatywnych. Ich redukcja powiązana z poprawą funkcji neurokognitywnych może stanowić istotne wsparcie w zakresie relacji społecznych. Symptomy autystyczne oraz bladość afektu mogą stanowić przykłady czynników istotnie pogarszających jakość relacji interpersonalnych u osób chorych. Z tego powodu ważne jest, aby nowe leki przeciwpsychotyczne posiadały potencjał łagodzący objawy ubytkowe, podobnie jak kariprazyna.

Zastosowanie kariprazyny nie ogranicza się wyłącznie do leczenia schizofrenii. Literatura naukowa wskazuje na obiecujące efekty terapeutyczne w zaostrzonych stanach maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I [65]. Efektywna dawka wynosiła zazwyczaj 3-12 mg na dzień. Zgłaszane skutki uboczne głównie dotyczyły bólów głowy, akatyzji, zaparć, niestrawności, nudności oraz objawów pozapiramidowych (zespół parkinsonowski). Dodatkowo, w wyniku terapii kariprazyną nie zaobserwowano pogorszenia się stanów pacjenta lub konwersji w epizod depresyjny [66]. Wobec tego, stanowi ona obiecującą alternatywę, na przykład, dla pacjentów cechujących się szybką zmianą faz w przebiegu choroby lub osób mających nasilone symptomy depresyjne przed epizodem ostrej manii. Kariprazyna posiada właściwości przeciwdepresyjne i może być stosowana zarówno w epizodach depresyjnych w przebiegu ChAD, jak i chorobie efektywnej jednobiegunowej (ChAJ) [67]. W przypadku ChAJ, jej wdrożenie może być rozważone w sytuacji nieprawidłowej reakcji na inne leki przeciwdepresyjne.

Podsumowując, kariprazyna, dzięki swoim unikalnym właściwościom farmakologicznym, stanowi obecnie jeden z najbardziej efektywnych środków w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii. Wywołując stosunkowo rzadko uciążliwe skutki uboczne, charakterystyczne dla starszych generacji leków, może znaleźć zastosowanie zarówno w stacjonarnej, jak i ambulatoryjnej opiece nad pacjentem ze schizofrenią.

LUMATEPERON – WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

FARMAKOLOGIA I METABOLIZM

Lumateperon (1-(fluorofenylo)-4-(3-metylo-2,36b,9,10,10a-heksahydro-1 H-pirydo[3’4’:4,5]pirolo[1,2,3-de]chinoksalin-8(7H)-ylo)-1-butanon), znany też jako ITI-007, jest to

nowoczesny lek przeciwpsychotyczny II generacji przeznaczony do farmakoterapii psychoz z kręgu schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. Posiada on ciekawy profil farmakologiczny, ponieważ nie moduluje jedynie aktywności serotoninergicznej i dopaminergicznej, ale również glutaminergiczną. Podobnie jak pozostałe opisane w tym artykule środki, lumateperon również cechuje się potencjałem redukującym nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych [68]. Jest tak ze względu na szerszy profil działania, wykraczający poza selektywność do rD2 w mezokortykalnych i mezolimbicznych regionach mózgu. Do wnętrza komórki dostaje się przechodząc przez białko MDR1 (ang. *multidrug resistance protein 1*, glikoproteina P). Przy pH wynoszącym 7,4 staje się silnie lipofilny, co umożliwia wchłanianie w jelicie cienkim i przekraczanie bariery krew-mózg. Z tego względu dostępny jest w postaci doustnej (Tabela 8).

Lumateperon działa zarówno na pre- (częściowy agonizm), jak i postsynaptyczne (antagonizm) rD2, co pod tym kątem czyni go wyjątkowym środkiem na tle innych neuroleptyków. W literaturze, ze względu na jego mechanizm, określa się go jako modulator fosfoproteiny dopaminy (ang. *dopamine phosphoprotein modulator*, DPPM). Zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 8, ma on około 60 razy większe powinowactwo antagonistyczne do r5-HT2A, niż rD2. W praktyce oznacza to jeszcze mniejsze ryzyko rozwoju niepożądanych objawów pozapiramidowych. Dodatkowo, wchodząc w interakcje z 5-HT2A, może pozytywnie wpływać na regulację systemu dopaminergicznego. Ma to istotne znaczenie w leczeniu takich objawów, jak osłabienie motywacji, anhedonia, męczliwość czy utrata energii. Stanowi więc interesującą opcję terapii, na przykład, przewlekłych depresji poschizofrenicznych.

Tabela 8. Charakterystyka lumateperonu. Opracowano na postawie [69-70].

Nazwa leku	Wzór sumaryczny	Masa	Powinowactwo	Zastosowanie
Lumateperone	$C_{24}H_{28}FN_3O$	393,5 g/mol	5-HT2A (K_i = 0,5 nM) D2 (K_i = 32 nM) SERT (K_i = 33 nM) D1 (K_i = 41 nM) α1A, α1B (K_i = x<100 nM) H1, M1-5 (K_i = x>1000 nM)	Farmakoterapia: ostre stany psychotyczne w przebiegu schizofrenii, redukcja nasilenia objawów negatywnych, stany depresyjne w przebiegu ChAD typu I i II

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Wyróżniającą właściwością lumateperonu na tle innych środków przeciwpsychotycznych jest modulacja układu glutaminergicznego. Badania wskazują, iż powoduje on zwiększenie czynności receptorów NMDA i AMPA [71]. Dysregulacja jonotropowych receptorów NMDA pełni kluczową rolę w patofizjologii deficytów poznawczych w schizofrenii [72]. Dzięki swojemu profilowi farmakologicznemu lumateperon może doprowadzić do homeostazy w tym układzie, co powinno wiązać się z poprawą funkcji kognitywnych i zmniejszeniem ilości wypowiadanych przez pacjentów subiektywnych skarg poznawczych. Efekt ten zaobserwowano głównie w korze przedczołowej, gdzie między innymi lokalizowane są takie funkcje, jak:

- uwaga, myślenie abstrakcyjne, wnioskowanie, elastyczność poznawcza, myślenie strategiczne, rozwiązywanie problemów, pamięć operacyjna – grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*, dlPFC)
- regulacja emocji, zachowań społecznych, planowanie, podejmowanie decyzji, hamowanie impulsów i reakcji – przyśrodkowa kora przedczołowa (ang. *middle prefrontal cortex*, mPFC)
- dostosowanie społeczne, preferencje, rozpoznawanie stanów emocjonalnych innych osób, odczuwanie strachu, przetwarzanie informacji na temat pokarmu – zakręty oczodołowe (ang. *orbital gyri*).

W zależności od ujawnianego zespołu psychopatologicznego i przebiegu schizofrenii, większość z nich, lub wszystkie wyżej wymienione funkcje cechują się wyraźnym upośledzeniem. W istotnym stopniu utrudnia to jednostce funkcjonowanie w społeczeństwie. Dokładne działanie lumateperonu w tym zakresie nie jest obecnie znane, jednak wskazuje się na potencjalny mechanizm pośredniczący, mający miejsce w szlakach mezolimbicznych [73]:

działanie lumateperonu na rD1 → fosforylacja podjednostek receptorów NMDA: GluN2B → zwiększenie aktywności glutaminergicznej

Ponadto, lek ten cechuje się pewnym rodzajem selektywności w zakresie regionów mózgowia. Wykazuje większe powinowactwo do szlaków mezolimbicznych, niż nigrostriatalnych. Ma to znaczenie dla potencjalnej poprawy „czołowych" funkcji poznawczych oraz redukcji symptomów depresyjnych. Zajęcie receptorów dopaminergicznych w regionach czołowych zazwyczaj następuje do 60 minut od podania dawki [74].

Głównym metabolitem lumateperonu jest ICI200131, który powstaje w wyniku redukcji jego bocznego łańcucha karbonylowego, katalizowanej przez reduktazę ketonową. W wątrobie, przy udziale CYP3A4 następuje dealkilacja leku do N-desmetylowanego metabolitu alkoholowego (IC200565) lub N-desmetylowanego metabolitu karbonylowego (IC200161) [74].

Ze względu na profil farmakologiczny, lumateperon cechuje się niewielkim ryzykiem rozwoju dolegliwych skutków ubocznych. W badaniach naukowych najczęściej opisywano takie objawy, jak nadmierna senność, sedacja, zmęczenie oraz zaparcia. Do rzadkości należały objawy pozapiramidowe [75]. W związku z tym, lumateperon stanowi bezpieczny i mało uciążliwy środek w terapii schizofrenii. Ma to istotne znaczenie przy leczeniu pacjentów ciężko znoszących inne atypowe leki przeciwpsychotyczne. W praktyce klinicznej pacjenci często rezygnują z farmakoterapii i samodzielnie odstawiają leki ze względu na skutki ubocz-

ne. Wiąże się to z nawrotem epizodów psychotycznych i zazwyczaj hospitalizacją.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule wykonano przegląd wybranych danych z zakresu profili farmakologicznych najnowszych atypowych leków przeciwpsychotycznych cechujących się interakcjami z receptorami D2. Rozumienie podłoża neurochemicznego schizofrenii na przestrzeni ostatnich lat uległo znacznej zmianie i wpłynęło na modyfikację podejścia do poszukiwania nowych substancji czynnych, regulujących systemy neuroprzekaźnikowe w zespołach psychotycznych. Najbardziej popularna dopaminowa hipoteza schizofrenii, zakładająca nadczynność systemów dopaminergicznych (Carlssen) została pierwotnie sformułowana na podstawie obserwacji farmakologicznych. Środki, które cechowały się agnonizmem lub antagonizmem względem receptorów dla dopaminy, powodowały redukcję objawów psychotycznych. Dopiero po wprowadzeniu do badań naukowych metod neuroobrazowych dostarczono bezpośrednich dowodów potwierdzających jej słuszność. Podobna sytuacja miała miejsce w sformułowaniu kolejnej hipotezy – serotoninowej – gdzie opierano się na halucynogennych właściwościach dietyloamidu kwasy lizergowego (LSD) i jego interakcjach ze szlakami serotoninergicznymi. Połączenie obu tych koncepcji spowodowało zmianę w zakresie poszukiwań nowych leków przeciwpsychotycznych. Leki takie, jak klozapina, olanzapina czy risperidon działają zarówno na neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne, jak i serotoninergiczne (głównie poprzez blokowanie r5HT-2). Posiadają bardziej korzystne profile kliniczne i są mniej uciążliwe dla pacjentów. Ostatnią koncepcją, o której należy wspomnieć, jest hipoteza glutaminergiczna. Zakłada ona zmniejszenie aktywności układu glutaminergicznego w schizofrenii. Również wywodzi się z obserwacji farmakologicznych – środki blokujące receptory NMDA (np. fencyklidyna, ketamina) powodują rozwój objawów psychotycznych. Połączenie danych pochodzących z badań nad wyżej wymienionymi trzema hipotezami neuroprzekaźnikowymi sugeruje potencjalny dalszy kierunek poszukiwań nowych atypowych leków neuroleptycznych. Biorąc pod uwagę skuteczność leków oddziałujących na te trzy systemy neuroprzekaźnikowe, takich jak lumateperon, można wywnioskować, iż jest to obiecujący obszar badawczy.

Poruszone w tej pracy atypowe leki przeciwpsychotyczne, pomimo różnic w farmakodynamice i strukturach cząsteczek, łączy istotny czynnik: oprócz redukującego wpływu na objawy psychotyczne, powodują też zmniejszenie nasilenia symptomów negatywnych. Stanowi to ważny czynnik w procesie rehabilitacji psychiatrycznej pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, ponieważ ułatwia powrót do funkcjonowania w społeczeństwie. Redukcja nasilenia takich symptomów, jak ambiwalencja, autyzm i bladość afektu pozytywnie wpływa na jakość interakcji społecznych, tworzenia związków oraz ich utrzymywania. Poprawa funkcji poznawczych w wyniku farmakoterapii powoduje zmniejszenie ilości wypowiadanych przez pacjentów subiektywnych skarg poznawczych, usprawnienie funkcji wykonawczych oraz pamięciowych. Należy również zwrócić uwagę na efekty kliniczne atypowych neuroleptyków w zakresie działania przeciwdepresyjnego. Starsze leki, ze względu na potencjał tłumiący czynność układu dopaminergicznego i serotoninergicznego, niekiedy powodują rozwój zespołów depresyjnych objawiających się osłabieniem motywacji, anhedonią, męczliwością i utratą energii. Opisane w tej pracy środki, szczególnie brekspiprazol oraz lumateperon, ze względu na selektywność i interakcje z systemem serotoninergicznym, posiadają właściwości przeciwdepresyjne. Z tego względu mają także zastosowanie w leczeniu niektórych chorób afektywnych podbarwionych psychozą.

WNIOSKI

- Metabolizm częściowych agonistów rD2 odbywa się głównie przy udziale CYP3A4 i CYP2D6
- Częściowi agoniści rD2 cechują się działaniem neuroleptycznym, przeciwdepresyjnym oraz usprawniającym funkcje kognitywne
- Niektóre metabolity częściowych agonistów rD2 mogą wykazywać aktywność farmakologiczną (na przykład dehydroarypiprazol)
- Częściowi agoniści rD2 mają zastosowanie nie tylko w leczeniu psychoz z kręgu schizofrenii, ale również w niektórych zaburzeniach neurorozwojowych i chorobach afektywnych
- Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne wykazują aktywność farmakologiczną względem systemów: dopaminergicznego, serotoninergicznego oraz glutaminergicznego.

BIBLIOGRAFIA

1. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS (1992) Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolymbic dopaminergic pathway. Proc Natl Acad Sci USA 89: 2046-2050
2. Okutsu H, Watanabe S, Takahashi I, Aono Y, Saigusa T, Koshikawa N, Cools AR (2006) Endomorphin-2 and endomorphin-1 promote the extracellular amount of accumbal dopamine via nonopioid and mu-opioid receptors, respectively. Neuropsychopharmacology 31: 375-383
3. Dourmap N, Michael-Titus A, Costentin J (1992) Differential effect of intrastriatal kainic acid on the modulation of dopamine release by mu- and delta-opioid peptides: a microdialysis study. J Neurochem 58: 709-713
4. Grabowski Ł (2020) Endogenne związki opioidowe jako potencjalne biomarkery zaburzeń psychicznych, W: Bogusz M i wsp. (red) Poszerzamy Horyzonty Tom XXII, Network Solutions, Słupsk, str. 363-379
5. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterisation of novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. Nature 347: 146-151
6. Insel TR, Siever LJ (1981) The dopamine system challenge in affective disorders: a review of behavioral and neuroendocrine responses. J Clin Psychopharmacol 1: 207-213
7. Delvecchio G, Bellani M, Altamura AC, Brambilla P (2016) The association between the serotonin and dopamine neurotransmitters and personality traits. Epidemiol Psychiatr Sci 25: 109-112
8. Heimer L, Van Hoesen GW, Trimble M, Zahm DS (2011) Anatomiczne podstawy zaburzeń neuropsychiatrycznych (red. pl. J. Moryś). Elsevier Urban & Partner, Wrocław
9. Voorn P, Brady LS, Berendse HW, Richfield EK (1996) Densitometrical analysis of opioid receptor ligand binding in the human striatum I: Distribution of mi opioid receptor defines shell and core of the ventral striatum. Neuroscience 75: 777-792
10. Bernier PJ, Parent A (1998) Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postntal primate brain. J Neurosci 18: 2486-2497
11. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM i wsp. (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. Arch Gen Psychiatry 54: 225-232

12. Lichter DG, Cummings JL (2001) Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders. The Guilford Press, New York
13. Narkiewicz O, Moryś J (2016) Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna. PZWL, Warszawa
14. Bliźniewska-Kowalska K, Gałecki P (2024) Częściowi agoniści receptora dopaminowego D2 w leczeniu schizofrenii – przykład brekspiprazolu. Psychiatr Pol 58: 581-593
15. Jaroszyński J (1994) Zespoły zaburzeń psychicznych. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
16. Światowa Organizacja Zdrowia WHO (1993) Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i behawioralnych ICD-10. Światowa Organizacja Zdrowia
17. Światowa Organizacja Zdrowia WHO (2019/2021) Międzynarodowa Klasyfikacja Zdrowia, Jedenasta Rewizja (ICD-11), https://icd.who.int/browse11
18. Grabowski Ł (2022) Psychopatologia objawów wytwórczych w schizofrenii, W: Kozłowska J, Jędrzejewska J (red) Uczucia i motywacja w psychologii – zbiór wybranych zagadnień, Wydawnictwo Naukowe Tygiel, Lublin, str. 165-181
19. van Erp TGM, Saleh PA, Rosso IM i wsp. (2002) Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. Am J Psychiatry 159: 9
20. Jarema M – red (2001) Pierwszy epizod schizofrenii. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
21. Dean K, Murray RM (2005) Environmental risk factors for psychosis. Dialogues Clin Neurosci 7: 69-80
22. Walsh T, McCellan JM, McCarthy SE i wsp. (2008) Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science 320: 539-543
23. Takata A, Xu B, Ionita-Laza I i wsp. (2014) Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene. Neuron 82: 773-780
24. Grabowski Ł (2020) Enzym katecholo-O-metylotransferaza (COMT) w zespołach psychotycznych, W: Bogusz M, Piotrowska-Puchała A, Wojcieszak M (red) Poszerzamy Horyzonty Tom XXI Cz III, Wydawnictwo Network Solutions, Słupsk, str. 455-466
25. McKage K (2016) Adjunctive brexpiprazole: A review in major depressive disorder. CNS Drugs 30: 91-99
26. Goff DC (2015) Brexpiprazole: A new antipsychotic following in the foot-steps of aripiprazole. Am J Psychiatry 172: 820-821
27. National Center for Biotechnology Information (2025) PubChem Compound Summary for CID 11978813, Brexpiprazole. Retrieved January 18, 2025 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Brexpiprazole
28. Garnock-Jones KP (2016) Brexpiprazole: a review in schizophrenia. CNS Drugs 30: 335-342
29. Frampton JE (2019) Brexpiprazole: a review in schizophrenia. Drugs 79: 189-200
30. Wong DF, Raoufina A, Bricmont P i wsp. (2021) An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. Eur J Clin Pharmacol 77: 717-725
31. Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P (2014) Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine and norepinephrine systems: An in vivo electrophysiologic characterization. J Pharmacol Exp Ther 351: 585-595
32. Thakkar D, Kate AS (2021) Investigation of the impact of grapefruit juice, pomegranate juice and tomato juice on pharmacokinetics of brexpiprazole in rats using UHPLC-QTOF-MS. Biomed Chromatogr 35: e5201
33. Wasik A, Krupa A, Siwek M (2019) Interactions of antidepressants, mood-stabilisers and antipsychotics with foor. Pharmacother Psychiatry Neurol 35: 51-74
34. Eaves S, Rey JA (2016) Brexpiprazole (Rexulti): A new monotherapy for schizophrenia and adjunctive therapy for major depressive disorder. Pharm Ther 41: 418-422
35. Siwek M, Krupa AJ, Wasik A (2020) Lurasidone – pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, clinical potential and interaction risk. Pharmacother Psychiatry Neurol 34: 117-134
36. Sasabe H, Koga T, Furukawa M i wsp. (2021) In vitro evaluations for pharmacokinetic drug-drug interactions of a novel serotonin-dopamine activity modulator, brekspiprazole. Xenobiotica 51: 522-535
37. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA (2023) Brexpiprazole – pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders. Brain Sci 13: 397
38. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S (2021) Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. Schizophrenia 7: 43
39. Citrome L (2016) Schizophrenia relapse, patient considerations, and potential role of lurasidone. Patient Prefer Adherence 10: 1529-1537
40. Corponi F, Fabbri C, Bitter I i wsp. (2019) Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. Eur Neuropsychopharmacol 29: 971-985
41. Vazquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ (2021) Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: Antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. J Psychopharmacol 35: 890-900
42. National Center for Biotechnology Information (2025) PubChem Compound Summary for CID 60795, Aripiprazole. Retrieved March 22, 2025 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aripiprazole
43. Leucht S, Cipriani A, Spineli L i wsp. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382: 951-962
44. Kane JM, Carson WH, Saha AR i wsp. (2002) Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 63: 763-771
45. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA i wsp. (2006) The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. Psychopharmacology (Berl) 187: 312-320
46. Otsuka Pharmaceutical Co, L. (2014) Abilify Prescribing Information
47. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL (2004) Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. J Clin Pharmacol 44: 179-187
48. Bauman JN, Frederick KS, Sawant A i wsp. (2008) Comparison of the bioactivation potential of the antidepressant and hepatotoxin nefazodone with aripiprazole, a structural analog and marketed drug. Drug Metab Dispos 36: 1016-1029
49. Kirschbaum KM, Muller MJ, Malevani J i wsp. (2008) Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. World J Biol Psychiatry 9: 212-218
50. Kubo M, Koue T, Inaba A i wsp. (2005) Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic aripiprazole. Drug Metab Pharmacokinet 20: 55-64
51. Casey AB, Canal CE (2017) Classics in chemical neuroscience: Aripiprazole. ACS Chem Neurosci 8: 1135-1146
52. Assie MB, Ravailhe V, Faucillon V, Newman-Tancredi A (2005) Contrasting contribution of 5-hydroxytryptamine 1A receptor activation to neurochemical profile of novel antipsychotics: frontocortical dopamine and hippocampal serotonin release in rat brain. J Pharmacol Exp Ther 315: 265-272
53. Stip E, Tourjman V (2010) Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. Clin Ther 32 Suppl 1: S3-S20
54. Kumar A, Singh H, Mishra A, Mishra AK (2020) Aripiprazole: An FDA Approved Bioactive Compound to Treat Schizophrenia – A Mini Review. Curr Drug Discov Technol 17: 23-29
55. National Center for Biotechnology Information (2025) PubChem Compound Summary for CID 11154555, Cariprazine. Retrieved April 18,

2025 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cariprazine

56. Citrome L (2013) Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol 9: 193-206
57. FDA Approved Drug Products: VRAYLAR (cariprazine) capsules, for oral use https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204370s006lbl.pdf
58. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS (2016) Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. Neuropsychiatr Dis Treat 12: 1837-1842
59. McComack PL (2015) Cariprazine: First global approval. Drugs 75: 2035-2043
60. Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A i wsp. (2016) Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). Drug Des Devel Ther 10: 327-338
61. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ i wsp. (2017) The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. BMC Psychiatry 17: 305
62. Tarzian M, Ndrio M, Kaja S i wsp. (2023) Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy. Cureus 15: e39309
63. Spoelstra SK, Visser L, Knegtering H (2019) Cariprazine for acute and maintenance treatment of schizophrenia. Tijdschr Psychiatr 61: 702-709
64. Garnock-Jones KP (2017) Cariprazine: A review in schizophrenia. CNS Drugs 31: 513-525
65. Durgam S, Starace A, Li D i wsp. (2015) The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial. Bipolar Disord 17: 63-75
66. Earley W, Durgam S, Lu K i wsp. (2018) Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder. J Affect Disord 226: 239-244
67. Durgam S, Earley W, Guo H i wsp. (2016) Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 77: 371-378
68. National Center for Biotechnology Information (2025) PubChem Compound Summary for CID 21302490, Lumateperone. Retrieved May 31, 2025 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lumateperone
69. CAPLYTA prescribing information
70. Davis RE, Correll CU (2016) ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. Expert Rev Neurother 16: 601-614
71. Snyder GL, Vanover KE, Davis RE i wsp. (2021) A review of the pharmacology and clinical profile of lumateperone for the treatment of schizophrenia. Adv Pharmacol 90: 253-276
72. Titulaer J, Radhe O, Danielsson K i wsp. (2022) Lumateperone-mediated effects on prefrontal glutamatergic receptor-mediated neurotransmission: A dopamine D1 receptor dependent mechanism. Eur Neuropsychopharmacol 62: 22-35
73. Maini K, Hollier JW, Gould H i wsp. (2021) Lumateperone tosylate, A selective and concurrent modulator of serotonin, dopamine, and glutamate, in the treatment of schizophrenia. Health Psychol Res 9: 24932
74. Vyas P, Hwang BJ, Brasić JR (2020) An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 21: 139-145
75. Correll CU, Davis RE, Weingart M i wsp. (2020) Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 77: 349-358

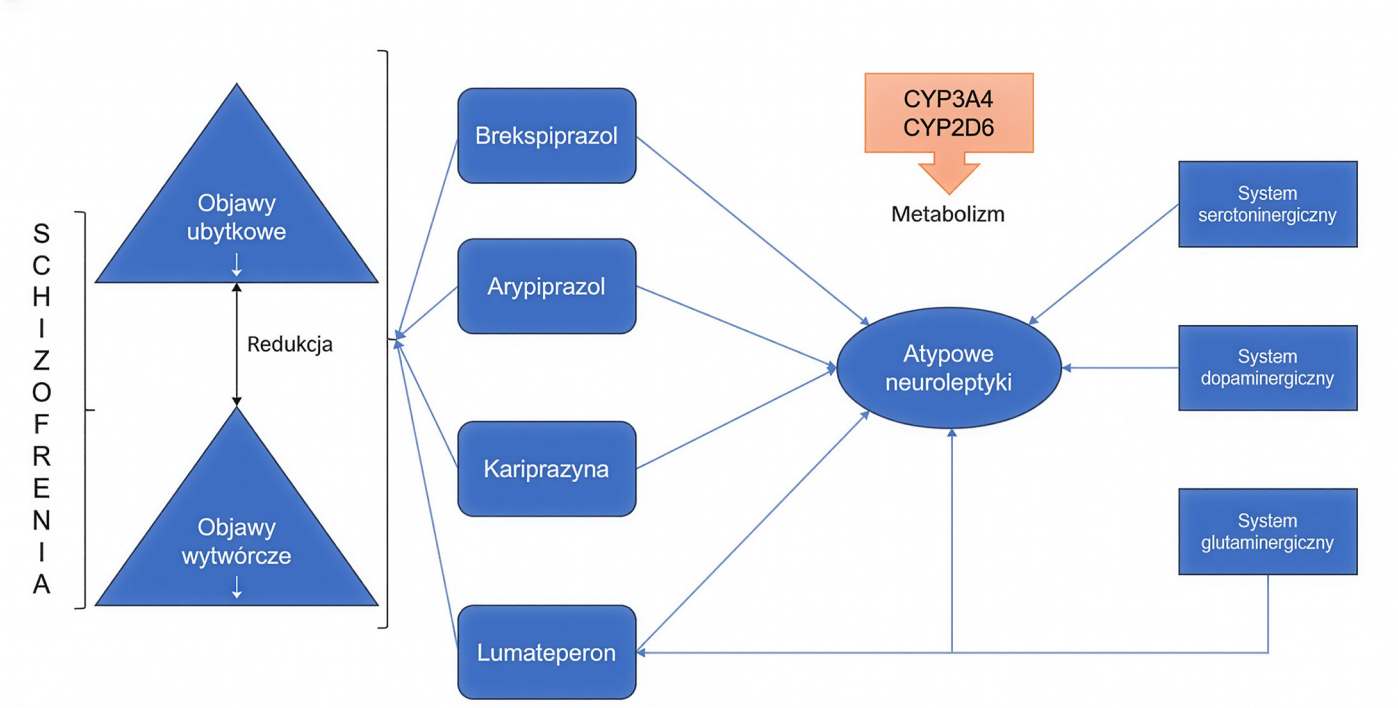
Methodological aspects of determining flavonoids in food products with cardioprotective potential – a review of HPLC conditions

Łukasz Grabowski[1,2]✉, Magdalena Malczewska[3], Krystian Gronowski[4]

[1]Doctoral School of Social Sciences, Nicolaus Copernicus University in Toruń
[2]Ambulatory Center for Mental Health (Bielany), L. Rydygier's Regional Combined Hospital in Toruń,
[3]Men's Psychiatric Ward, L. Rydygier's Regional Combined Hospital in Toruń
[4]Psychiatric Rehabilitation Day Care Unit, L. Rydygier's Regional Combined Hospital in Toruń

✉corresponding author: lukasz.grabow890@gmail.com

Keywords: atypical antipsychotics, schizophrenia, negative symptoms, cognitive functions

ABSTRACT

The aim of this article is to review selected information on the latest atypical antipsychotic drugs that are characterized by partial agonism of dopamine D2 receptors: brexpiprazole, aripiprazole, cariprazine and lumateperone. The paper discusses the localization and biochemical aspects of D2 receptors. A particularly important site for neuroleptic interactions is the ventral striatopallidal system and the structures comprising the mesocortical pathway, which, among other things, extends to the frontal lobes exhibiting various structural and functional abnormalities in schizophrenia. The symptomatic and syndromic profile of schizophrenia has been described, along with practical guidelines for clinicians. Both archaic psychopathological divisions (e.g., the dichotomy of positive and negative symptoms, primary and secondary symptoms) and contemporary divisions (ICD-11) were taken into account. Brexpiprazole, which is a quinoline derivative, is structurally very similar to aripiprazole. However, it has a slightly different psychopharmacological mechanism centred around lower dopaminergic activity, which translates into a lower risk of developing extrapyramidal symptoms and stronger serotonergic affinity, implying anxiolytic, antidepressant, and procognitive effects. Cariprazine, which is an N-alkylpiperazine, acts as an antagonist for serotonergic receptors and as an agonist for dopaminergic receptors. Studies indicate that, in addition to schizophrenia, it has satisfactory clinical effects in psychotic states in the elderly and agitation of various etiologies. Lumateperone (ITI-007) stands out from the other discussed in this paper drugs due to its modulation of the glutamatergic system. In the case of its mechanism of action, it is also referred to in scientific literature as a dopamine phosphoprotein modulator. Each of the listed here drugs has the potential to reduce positive (delusions, hallucinations) and negative (cognitive impairment, autism, the "ambi" group) symptoms. Their metabolism mainly involves the CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. The use of the drugs analyzed in this paper is not limited to schizophrenia-related psychosis. They also achieve significant clinical effects in certain affective disorders (especially those with psychotic states) and neurodevelopmental units. The prospects for further research into new antipsychotic substances were highlighted, which are likely to focus on modulating the activity of the dopaminergic, serotonergic, and glutamatergic systems.