

Parciálna dopamínová agonizácia ako koncept novej generácie antipsychotík?

MUDr. Jozef Dragašek, PhD.

I. psychiatrická klinika LF UPJŠ, Košice

Parciálne dopamínové agonisty ako antipsychotiká predstavujú z hľadiska psychofarmakológie zaujímavý terapeutický prístup, ktorý je odlišný od mechanizmu účinku dopamínových antagonistov. Farmakologické pôsobenie aripiprazolu a ďalších novších preparátov sa v súčasnosti špecifickejšie profiluje do polohy funkčnej selektivity na dopamínových receptoroch, v rámci ktorej za istých okolností tieto pôsobia ako parciálne agonisty a na úrovni synáps ako stabilizátory dopamínového prenosu. Preto sú viaceré aripiprazolu podobné preparáty hodnotené ako špecifické ligandy s funkčnou selektivitou, teda látky s rôznou úrovňou vnútornej aktivity na rozličných synaptických receptoroch a spôsobujúce rôznorodé funkčné efekty na tom istom type receptora.

Kľúčové slová: parciálne dopamínové agonisty, mechanizmus účinku, funkčná selektivita, dopamínové stabilizátory.

Partial dopamine agonism as a next antipsychotic generation concept?

Dopamine partial agonists, as an antipsychotic compounds, symbolise an interesting therapeutic advance in psychopharmacology, which is different from dopamine antagonists. The pharmacological action of aripiprazole and other new drugs have nowadays been more specifically hypothesized as depending on functional selectivity at dopamine receptors, which in some circumstances may have the properties of partial agonism at dopamine receptors and of a dopamine stabilizer in the synapse. Therefore several aripiprazole like compounds have been considered as an exceptional functionally selective ligand – drug that may show different intrinsic activity at diverse receptor classes in the synapse, or that may cause numerous functional effects, even when interacting with the identical receptor.

Key words: dopamine partial agonists, mechanism of action, functional selectivity, dopamine stabilizers.

Psychiatr. prax; 2015; 16(3): 100–104

Úvod

Mechanizmus dopamínovej parciálnej agonizácie a funkčnej selektivity v súčasnosti zaraďujeme k inovatívnym stratégiám farmakologickej liečby schizofrénie, ale aj afektívnych porúch. Tento mechanizmus posunul koncept dopamínovej modulácie niekam za doteraz zaužívaný model dopamínového D2 receptorového antagonizmu. Napriek skutočnosti, že aripiprazol, ako jeden z predstaviteľov tejto farmakologickej skupiny, sa používa v klinickej praxi už viac ako 12 rokov, existuje množstvo nevyjasnených otázok týkajúcich sa komplexnosti jeho účinku na prenos signálu a intracelulárne procesy čiastočne spájané s jeho pleiotrofným receptorovým profilom.

Interakcia liek-receptor a dopamínová hypotéza schizofrénie

Efekt lieku na receptore je možné opísať dvoma základnými vlastnosťami. Afinitou, teda náchylnosťou lieku reverzibilne vytvárať s receptorom vzájomný komplex. Druhou podstatnou vlastnosťou je účinok na receptore, teda vnútorná aktivita, ktorá vyvoláva funkčnú odpoveď. Podľa charakteru funkčnej odpovede rozlišujeme substancie s plnou agonizáciou (maximálnym funkčným efektom) a antagonisty (nepřítomnosť funkčnej odpovede). Niektoré

látky môžu figurovať v rámci definovaného rozhrania medzi agonistami a antagonistami (1). Základnou vlastnosťou antipsychoticky pôsobiacej parciálnych agonistov je ich aktivita závislá od endogénnych dopamínových hladín a z nich vyplývajúcej signalizácie. Môžu sa na D2 receptore správať ako plné antagonisy, mierne antagonisy alebo parciálne agonisy. Táto interpretácia vychádza z dopamínovej hypotézy schizofrénie, ktorou sa vysvetľuje výskyt pozitívnych príznakov nadmernou dopamínovou aktivitou v oblasti striata a výskyt negatívnych a kognitívnych príznakov redukovanou dopamínovou aktivitou v oblasti prefrontálneho kortexu (2). Táto mechanistická interpretácia je podľa všetkého príliš redukcionistická, len čiastočne berúca do úvahy komplexnosť molekulárnej neurobiológie schizofrénie konceptualizovanej aj ako poruchy synaptickej plasticity a aberantnej „konektomiky“ (3, 4). Napriek tomu dopamínová dysfunkcia stále reprezentuje významný medzník pri vysvetľovaní patofyziológie schizofrénie a účinku farmakologickej liečby. Pri interpretovaní teoretickej účinnosti dopamínových agonistov je náležité okrem reciprokej dysregulácie kortikálnych a subkortikálnych dopamínových neuronálnych okruhov brať do úvahy aj úlohu dopamínových autoreceptorov (1). Až do príchodu aripiprazolu sa účinnosť všetkých dostupných antipsychotík

vysvetľovala predovšetkým prostredníctvom antagonistickej blokády D2 receptorov (rôzneho stupňa). Až aripiprazol zmenil pohľad na antipsychotickú účinnosť na dopamínový prenos klinicky relevantným mechanizmom, založenom na okupácii D2 receptorov bez nutnej receptorovej blokády (5).

Vnútorná aktivita ligandu a spôsoby interakcie

Vnútorná aktivita ligandu určuje jeho schopnosť iniciovať odpoveď na molekulárnej, bunkovej, tkanivovej a systémovej úrovni a závisí od vlastností molekuly, akým bude obsadzovať, a tým aktivovať, alebo blokovat cieľové miesto (receptor). Plné agonisy sú schopné vyvolávať receptorovú odpoveď na úrovni maximálnej kapacity, parciálne agonisy môžu dosiahnuť len submaximálnu amplitúdu biologickej odpovede (1, 6). Parciálny agonizmus teda vo všeobecnosti predikuje schopnosť ligandu pôsobiť agonisticky v nízkych koncentráciách, v situácii nedostupnosti prirodzeného agonistu. Naopak, v prítomnosti prirodzeného plného agonistu sa očakáva kompetitívna antagonistická aktivita ligandu na príslušnom receptore. Na druhej strane, antagonisy ako ligandy nevykazujú žiadnu vnútornú aktivitu na príslušnom receptore, väzbou na receptor oslabujú biologický efekt

prirodzeného agonistu (napríklad neuroprenášača), pričom ich môžeme rozdeliť na kompetitívne a nekompetitívne, ako aj na reverzibilné a nereverzibilné antagonisty (5). Existujú aj parciálne agonisty so silnou vnútornou aktivitou, spôsobujúce dodatočnú aktiváciu receptorov napriek prítomnosti vysokej koncentrácie endogénneho agonistu. Ligandy, ktoré vykazujú negatívnu vnútornú aktivitu na príslušnom receptore (inverzné agonisty), vyvolávajú obdobné reakcie ako antagonisty (6).

Funkčná selektivita a receptorová signalizácia

Vyššie spomenutý koncept bol v nedávnej minulosti revidovaný uvedením nového konceptu funkčnej selektivity, z ktorého vyplýva, že liek nemôže byť jednoducho definovaný len na základe svojej agonistickej/antagonistickej aktivity, ale aj vďaka ligandovo-špecifickej konformácii cieľového receptorového komplexu, ktorého výsledkom je rôzna aktivácia jednej alebo viacerých signalizačných dráh na postreceptorovej úrovni (7). Predpokladá sa, že parciálne agonisty vykazujú moduláciu ligandovo-receptorovej aktivity s dosahom na intracelulárne procesy vrátane konformačných zmien v súvislosti s väzbou receptora a G-proteínu (6). Parciálne agonisty aktivujú systém druhých poslov (pri D2 receptore s jeho väzbou na G-proteín) odlišným spôsobom než plné agonisty. Konformačné zmeny nemožno v rámci definovanej vnútornej aktivity zmeniť napríklad zvyšovaním dávky (8). Tieto ligandovo-špecifické zmeny konformácie majú funkčné dôsledky v zmysle opisovaného modelu funkčnej selektivity. Predpokladá sa, že liek s takýmito vlastnosťami dokáže spustiť množstvo zmien i pri interakcii len s jednou receptorovou izoformou (9). Týmto spôsobom môže liek vyvolať zmeny konformácie, odlišné od konformačných zmien pri väzbe endogénneho ligandu (v uvedenom prípade dopamínu) na komplex receptor-G-proteín (6).

Aktivácia D2 receptora modulujúceho signalizáciu prostredníctvom G-proteínu/cAMP zahŕňa aj ďalšie formy signalizácie prostredníctvom glykogénsyntázy-kinázy, proteínkinázy B a proteínfosfatázy 2A, pomocou ktorých je možné vysvetliť aj antimanicke a tymostabilizačné pôsobenie antipsychotík (10).

Aripiprazol

V prípade aripiprazolu narastajú vedecké dôkazy o tom, že okrem špecifickej D2 receptorovej okupancie vykazuje táto molekula spomedzi ostatných antipsychotík unikátne neurobiologic-

ké konzekvencie prinášajúce adaptívne farmakologické vlastnosti. Všeobecne sa predpokladá, že jeho účinnosť je možné pripísať kombinácii parciálneho agonizmu/antagonizmu na dopamínových autoreceptoroch a postsynaptických D2 receptoroch, ako aj na sérotonínovom 5-HT_{1A} receptore spolu s antagonistickou aktivitou na 5-HT_{2A} receptore (1). Animálne modely demonštrujú vplyv aripiprazolu vo viacerých kortikálnych a subkortikálnych neurotransmiterových okruhoch s dosahom na génovú expresiu, ktorými sa odlišuje od ostatných antipsychotík (5).

Pôsobenie aripiprazolu na dopamínových receptoroch

Aripiprazol má jednu z najvyšších afínít k D2 receptorom spomedzi ostatných antipsychotík. Napriek tomu, že v terapeutických dávkach obsadzuje aj 95 % D2 receptorov v striate, čo je vysoko za prahovou úrovňou ostatných antipsychotík v kontexte vyvolávania extrapyramidovej symptomatiky (EPS), aripiprazol spôsobuje tento nežiaduci účinok len veľmi ojedinele (11). Vysvetľuje sa to rozdielnym pôsobením parciálneho agonistu na obsadenom receptore, práve kvôli parciálnej agonistickej blokade a tomu, že jeho vnútorná aktivita na receptore je v porovnaní s endogénnym dopamínom nižšia. To umožňuje alternujúce agonisticko-antagonistické pôsobenie na príslušných receptoroch. Podľa pôvodného konceptu je jeho rozdielna receptorová aktivita závislá od synaptickej koncentrácie endogénneho dopamínu (5). Týmto vlastnostiam sa pripisuje aj vyhovujúce rozloženie terapeutickú účinnosti na viaceré okruhy symptómov spolu s priaznivým bezpečnostným profilom lieku. Aripiprazol pravdepodobne potláča fázické uvoľňovanie dopamínu, zatiaľ čo tonické uvoľňovanie ponecháva relatívne zachované (12). Jeho účinok sa dá vysvetliť aj pôsobením na autoreceptoroch, kde v bazálnych podmienkach vďaka vnútornej aktivite na receptoroch zvyšuje syntézu dopamínu. Naopak, v podmienkach s vysokými koncentraciami dopamínu nepôsobí na autoreceptoroch, len antagonizuje postsynaptické D2 receptory aktivované dopamínom alebo jeho agonistami (1). Terapeutická účinnosť aripiprazolu je pripisovaná práve tomto stabilizujúcemu efektu na dopamínovú neurotransmisiu (13).

Aripiprazol ďalej indukuje zmeny konformácie komplexu D2 receptor-G-proteín vrátane oblasti extracelulárnej slučky, väzbového miesta i intracelulárnych oblastí väzby na G-proteíny, čím sa vysvetľuje jeho pôsobenie ako preparátu s vykazovanou funkčnou selektivitou (6).

Pôsobenie aripiprazolu na sérotonínových receptoroch

Ďalším klinicky významným mechanizmom, ktorým sa vysvetľuje účinnosť aripiprazolu, je inhibícia sérotonínovej aktivity sprostredkovaná jeho agonistickým pôsobením na sérotonínové 5-HT_{1A} autoreceptory v rámci sérotonínergických neurónov v raphé dorsalis. Plná agonistická aktivita v tejto oblasti je významná z hľadiska celkového farmakologického účinku aripiprazolu, ktorá vďaka projekciám príslušných neurónov do frontálneho kortexu a redukciou uvoľňovania sérotonínu zabezpečuje zvýšené uvoľňovanie dopamínu (14). Z klinického hľadiska to vedie k úprave negatívnych a kognitívnych symptómov schizofrénie (5). Aripiprazol preukazuje aj agonistickú aktivitu na 5-HT_{2C} receptoroch, s čím sa spája klinický významná redukcia apetítu a prevencia hmotnostného prírastku indukovaného liekmi. Je vhodné pripomenúť, že agonistické pôsobenie na 5-HT receptore funguje za predpokladu nízkej dostupnosti sérotonínu na príslušnom receptore. Naopak, pri vysokej tonizácii týchto receptorov prostredníctvom sérotonínu aripiprazol účinkuje antagonisticky. Môže sa tak udiť pri súbežnom podávaní sérotonínových antidepresív, čo sa môže následne prejaviť významným hmotnostným prírastkom. Tento efekt nebol pozorovaný, pokiaľ sa aripiprazol kombinoval s antidepresívami s nízkou sérotonínovou aktivitou (15).

Funkčná selektivita aripiprazolu a extrapyramidová symptomatika

Funkčná selektivita aripiprazolu na D2 receptoroch teoreticky objasňuje nízke riziko EPS pri jeho podávaní, hoci aj dlhodobom a pri maximálnom dávkovaní, napriek tomu, že takáto liečba spôsobuje viac ako 90 % obsadenosť (pri 30 mg/deň) D2 receptorov v striate (pre zaujímavosť 85 % pri 10 mg/deň). Pri väčšine ostatných antipsychotík sa EPS symptomatika objavuje pri obsadenosti vyššej ako 80 %. Výnimku predstavujú klozapín a kvetiapín, ktorých priaznivý bezpečnostný profil z hľadiska EPS zabezpečuje rýchla disociácia z dopamínových receptorov, ako aj nízka striatálna obsadenosť uvedených receptorov (5). Liečba aripiprazolom sa ukazuje ako vhodná práve pre pacientov, u ktorých potrebujeme dosiahnuť vysokú obsadenosť striatálnych D2 receptorov pri zachovaní nízkeho rizika EPS (9).

Aripiprazol a psychózy podmienené dopamínovou supersenzitivitou

V súvislosti s možnosťami, ktoré ponúka aripiprazol, je potrebné pripomenúť špecifickú skupinu pacientov s psychózou podmienenou

Tabuľka. Prehľad najvýznamnejších klinických vlastností aripiprazolu (5, 25, 34, 35)

biologický polčas cca 75 hodín po perorálnom podaní, biologický polčas aktívneho metabolitu 94 hodín
dosiahnutie stabilných plazmatických hladín do 14 dní
maximálne plazmatické koncentrácie po perorálnom podaní za 3 – 5 hodín
biologická dostupnosť po perorálnom podaní vo forme tabliet – 87 %
podávanie so stravou, ani jej skladba neovplyvňuje priemerný nárast koncentrácie v plazme, strava s vysokým obsahom tukov len oddaluje čas dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií o cca 3 hodiny
99 % aripiprazolu a dehydroaripiprazolu je viazaných na sérový albumín
farmakokinetiku neovplyvňuje vek, pohlavie ani telesná hmotnosť
je dostupný aj vo forme injekcií s dlhodobým pôsobením (LAI) v dávke 400 mg, vhodnej na podávanie v mesačných intervaloch, LAI formulácia dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu po 5 – 7 dňoch od podania, priemerný biologický polčas pre 300 mg dávku je cca 30 dní, pre 400 mg dávku 46 dní
je metabolizovaný prostredníctvom P450 cytochrómových izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, inhibítory týchto enzýmov zvyšujú jeho koncentrácie v plazme (paroxetín, fluvoxamín), induktory týchto enzýmov znižujú jeho plazmatické koncentrácie (karbamazepín)
zvyšuje účinok niektorých antihypertenzív a znižuje účinok niektorých dopamínových agonistov
nemá sedatívny potenciál, u niektorých pacientov môže pôsobiť aktivizujúco
zvyčajne nespôsobuje nárast hmotnosti (pozor na kombinácie s niektorými antidepresívami, pozri text)
vo všeobecnosti neindukuje dyslipidémiu, nárast hladín triglyceridov ani inzulínovú rezistenciu, má nízke kardiometabolické riziko
len raritne spôsobuje malígny neuroleptický syndróm, agranulocytózu, záchvaty
opatrnosť sa odporúča pri podávaní starším pacientom s psychózou pri demencii
nie je potrebná úprava dávky u pacientov s renálnym alebo hepatálnym zlyhávaním
perorálna forma určená na liečbu (34):
<ul style="list-style-type: none"> ■ schizofrénie u dospelých a dospievajúcich vo veku od 15 rokov a starších ■ stredne ťažkých až ťažkých manických epizód v rámci BAP I ■ na prevenciu novej manickej epizódy u dospelých, ktorí mali prevažne manické epizódy a u ktorých manické epizódy odpovedali na liečbu aripiprazolom ■ stredne ťažkých a ťažkých manických epizód pri BAP I u dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších až do 12 týždňov
forma v injekciách s dlhodobým účinkom určená na liečbu (35):
<ul style="list-style-type: none"> ■ schizofrénie u dospelých pacientov stabilizovaných perorálnym podávaním aripiprazolu

dopamínovou supersenzitivitou. Tú je možné charakterizovať potrebou používania vysokých dávok antipsychotík, tardívnou dyskinézou a abruptným relapsom psychózy pri znížení alebo úplnom vynechaní antipsychotickej liečby. Vysvetľuje sa predovšetkým upreguláciou D2 receptorov pri dlhodobom užívaní antipsychotickej liečby. Predpokladá sa, že vďaka špecifickému mechanizmu účinku pri dlhodobom užívaní aripiprazolu je výskyt psychóz na podklade dopamínovej supersenzitivity nižší než pri ostatných antipsychotikách, vrátane atypických (16). Z tohto hľadiska by liečba aripiprazolom mala zabezpečovať u pacientov so schizofréniou stabilnejší klinický priebeh a lepšiu prognózu v porovnaní s ostatnými antipsychotikami. Boli však zaznamenané aj akútne exacerbácie psychózy po zámene iného antipsychotika za aripiprazol. V štúdií Takaseho bola väčšina takýchto exacerbácií asociovaná s výskytom psychózy na podklade dopamínovej supersenzitivity (17). Z tohto hľadiska sa odporúča pozvoľné vysadzovanie predchádzajúceho antipsychotika s razantným nástupom dávky aripiprazolu

bez nutnosti titrácie. Práve pomalé a pozvoľné vysadzovanie predošlého antipsychotika môže zabrániť exacerbácii psychotického obrazu.

Aripiprazol a ovplyvnenie transkripcie či synaptickej plasticity

Pomocou analýzy génovej expresie boli opísané aripiprazolom indukované zmeny neuronálneho transkriptómu. Tieto zmeny sú odlišné od väčšiny ostatných antipsychotík, čo poukazuje na dosah aripiprazolu na odlišné neurobiologické procesy v porovnaní s doteraz známymi antipsychotikami (5). Aripiprazol moduluje expresiu génov podieľajúcich sa na dopamínovej signalizácii mezolimbickej a nigrostriatálnej dráhy. Tým sa potvrdil jeho vyšší selektívny účinok na uvedené dráhy, napríklad pri porovnaní s haloperidolom alebo olanzapínom. Aripiprazol signifikantne redukuje expresiu D2 receptorového génu v oblasti hypofýzy u potkanov, naopak, haloperidol zvyšuje dostupnosť D2 receptorovej mRNA, ako aj mRNA prolaktínu (18). Tým je možné vysvetliť benefit podávania aripiprazolu pri redukcii hladín prolaktínu spôsobených inými antipsychotikami. Na rozdiel

od olanzapínu, aripiprazol neovplyvňuje expresiu mRNA pre histamínový H1 receptor v oblasti obľúkového jadra hypotalamu, ktorej indukcia vedie k zvýšenému príjmu potravy a nárastu hmotnosti pri niektorých antipsychotikách (19). Pri chronickej podávaní aripiprazolu bol pozorovaný nárast expresie mRNA pre muskarínové M1 receptory v oblasti hipokampu a nucleus accumbens, bez ovplyvnenia expresie nigrostriálnych M1 receptorov, ktoré bývajú modulované olanzapínom a haloperidolom (20). Aripiprazol zasahuje aj do celej kaskády dejov ovplyvňujúcich expresiu enzýmov syntetizujúcich kyselinu gamaaminomaslovú (GABA), tiež génov kódujúcich transportér pre GABA (21), ako aj do dejov receptorovej kompozície a funkcie N-metyl-D-aspartátových receptorov (22). Tieto opísané zmeny môžu byť nápomocné pri vysvetľovaní celkovej terapeutickú účinnosti aripiprazolu, predovšetkým pri zmenách vyvolaných jeho dlhodobým podávaním, netýkajúce sa len jeho priamej receptorovej účinnosti. Pomocou analýzy génovej expresie sa preukázalo pôsobenie aripiprazolu aj na úrovni zmien synaptickej plasticity. Predpokladá sa, že práve vďaka agonistickému pôsobeniu na 5-HT_{1A} receptoroch dochádza k zmierneniu prejavov kognitívnej dysfunkcie priaznivou moduláciou neuroplastických zmien a pozitívnym ovplyvňovaním adultnej neurogenézy, spolu so zvýšením dopamínovej neurotransmisie v prefrontálnom kortexe (23).

Širšie klinické súvislosti aripiprazolu

Z klinického hľadiska je zaujímavé spomenúť aj ďalšie možné účinky aripiprazolu, napríklad jeho perspektívne využitie v substitučnej liečbe, kde sa očakáva jeho atenuačný účinok na psychostimulanciami vybudovaný mechanizmus odmeny. Pri súbežnom podávaní s morfiómom oslabuje jeho potenciál rozvinutia závislosti bez toho, aby interferoval s analgetickými vlastnosťami tohto opioidu. Na základe týchto údajov bola relatívne recentne skúmaná jeho schopnosť indukovať antinocicepciu, vysvetľovaná pomocou mechanizmu ovplyvnenia periférnych D₂ a 5HT-1A receptorov (24). Na tomto mieste je vhodné zdôrazniť, že aripiprazol preukázal klinickú účinnosť a je schválený na liečbu schizofrénie a manickej fázy bipolárnej afektívnej poruchy vrátane prevencie rekurencie. V USA je schválený aj ako prídavná liečba veľkej depresívnej poruchy. V off-label indikáciách (napríklad ADHD, OCD, opozičná vzdorovitá porucha, pervazívne vývojové poruchy) nie je jeho účinnosť a bezpečnosť dostatočne preukázaná. Prehľad najvýznamnejších klinických vlastností aripiprazolu spolu s ďalšími špecifikami sú uvedené v tabuľke.

Nové parciálne agonisty ako kandidáti s antipsychotickou účinnosťou

Podobne ako pri aripiprazole, boli aj pri iných molekulách opísané vlastnosti funkčnej selektivity a parciálneho agonizmu na D2/D3 receptoroch, pričom nie všetky z nich v predklinických a klinických štúdiách vykázali aj antipsychotické alebo tymostabilizačné účinky. Napríklad OPC-4392, tiež chinolínový derivát a predchodca aripiprazolu vo vývojovej línii, preukázal agonistické pôsobenie na presynaptických D2 receptoroch a antagonistický účinok na postsynaptických receptoroch s príslušným behaviorálnym korelátom v predklinických štúdiách. V klinických štúdiách však zhoršoval úroveň psychotických symptómov. K ďalším „neúspešným kandidátom“ patrí talipexol, roxindol, PD 158771, CI-1007 a aplindor (1, 5). V raných fázach klinického skúšania s potenciálnym predpokladom účinnosti na psychotickú symptomatiku sú pridopidín a ordopidín.

Bifeprunox

Bifeprunox v neanimálnych štúdiách preukázal vlastnosti parciálneho dopamínového agonistu a predpokladalo sa, že by mohol byť efektívny pri liečbe schizofrénie, čo potvrdili aj behaviorálne animálne modely (5, 26). V porovnaní s aripiprazolom vykazoval vyššiu vnútornú aktivitu a nižšiu antagonistickú aktivitu na D2 receptoroch. V niekoľkých klinických skúšaní bifeprunox v porovnaní s placebom preukázal vyššiu účinnosť na celkové symptómy schizofrénie, ako aj na pokles hmotnosti, pokles hladín prolaktínu a neprítomnosť EPS (27). Zaujímavý bol jeho neutrálny vplyv na metabolizmus glukózy. V roku 2007 americká vládna inštitúcia Food and Drug Administration (FDA) neudelila súhlas na používanie bifeprunoxu v liečbe schizofrénie a následné klinické sledovania boli ukončené v roku 2010 po tom, čo predbežná analýza preukázala nedostatočnú účinnosť na symptómy schizofrénie (28, 29).

Cariprazín

Cariprazín je D2/D3 receptorový parciálny agonista, schválený FDA 17. septembra 2015 na liečbu schizofrénie a akútnu liečbu manických alebo zmiešaných epizód bipolárnej afektívnej poruchy (13, 30). V záverečných fázach klinického skúšania cariprazín preukázal dostatočnú terapeutickú účinnosť vo vyššie uvedených indikáciách spolu s nízkym potenciálom spôsobovať EPS a metabolické komplikácie. Niektoré porovnávacie štúdie poukazujú na vyšší výskyt EPS v porovnaní s ostatnými parciálnymi agonistami (5).

Brexpiprazol

Brexpiprazol je aripiprazolový derivát, ktorý môže byť z farmakologického hľadiska považovaný za dopamínovo-sérotonínový modulátor. Kombinuje v sebe vlastnosti parciálneho agonizmu na 5-HT_{1A} receptoroch s nízkou vnútornou aktivitou a vlastnosti parciálneho agonizmu na D2 receptoroch, ako aj širokej antagonistickej aktivity na viacerých serotonínových receptoroch (vrátane 5-HT_{2A} receptorov) a alfa adrenergických receptoroch (31). V porovnaní s aripiprazolom vykazuje nižšiu vnútornú aktivitu na D2 receptoroch a vyššiu afinitu k 5-HT_{1A/2A} receptorom, čo predpokladá priaznivejšiu antipsychotickú účinnosť ako látka, z ktorej bol derivovaný, s vyrovnanejším profilom ovplyvňovania serotonínového systému (32). Brexpiprazol bol 10. júla 2015 schválený FDA na použitie pri liečbe schizofrénie a ako prídavná liečba veľkej depresívnej poruchy (33).

Nie všetky parciálne dopamínové antagonisty musia preukazovať antipsychotické pôsobenie. Vzhľadom na rôzny stupeň parciálneho agonizmu a ďalšie farmakologické odlišnosti môžu niektorí zástupcovia tejto skupiny pôsobiť aj psychotomimeticky. Výskum v tejto oblasti pretrváva, vzhľadom na využiteľnosť potenciálu parciálnych dopamínových agonistov v liečbe afektívnych porúch, prípadne ako prídavnej liečby ku klasickým D2 antagonistom v snahe zmierniť ich vedľajšie účinky (8).

Záver

Vďaka mechanizmu parciálneho agonizmu na D2 receptoroch pri vysvetľovaní antipsychotického účinnosti došlo k prelomovému narušeniu viac než 50 rokov platnej koncepcie farmakoterapie psychóz, založenej na dogme „bez blokády D2 receptorov nieto účinku“. Napriek tomu, že sa aripiprazol považuje za klasického zástupcu parciálnych agonistov účinkujúcich na D2 receptoroch, ovplyvňuje dopamínový systém na viacerých úrovniach a rôznymi smermi. To všetko v závislosti od podmienok, v ktorých sa ovplyvňovaný biologický systém nachádza, predovšetkým v súvislosti s hladinou endogénneho dopamínu. Jeho adaptívne vlastnosti sú nápadne odlišné v porovnaní s bežne používanými antipsychotikami. Význam týchto vlastností spočíva v prevencii rozvoja dlhodobej dopamínovej neurochemickej adaptácie, ktorá vo všeobecnosti ovplyvňuje terapeutický účinok antipsychotík, teda dlhotrvajúca liečba aripiprazolom môže zabrániť rozvoju dopamínovej supersenzitivity. Zavedenie aripiprazolu do klinického používania do istej miery vydláždilo

cestu pre novú generáciu liekov, dynamicky modulujúcich dopamínovú signalizáciu, ktoré idú za horizont predstavy o klasickej dopamínovej blokáde.

Vyhlásenie: V období ostatných 12 mesiacov som vykonával prednáškovú činnosť pre spoločnosť KRKA Slovensko, s. r. o.

Literatúra

1. Bolonna A, Kerwin R. Partial agonism and schizophrenia. *The British Journal Of Psychiatry: The Journal Of Mental Science*. 2005;186:7–10.
2. Strange P. Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends In Pharmacological Sciences*. 2008;29(6):314–321.
3. Wen Z, Nguyen H, Ming G, et al. Synaptic dysregulation in a human iPSC cell model of mental disorders. *Nature*. 2014;515(7527):414–418.
4. van den Heuvel M, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychology Review*. 2014;24(1):32–48.
5. de Bartolomeis A, Tomassetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015;29(9):773–799.
6. Kling R, Tschammer N, Lanig H, Clark T, Gmeiner P. Active-State Model of a Dopamine D2 Receptor – Gai Complex Stabilized by Aripiprazole-Type Partial Agonists. *Plos ONE*. 2014;9(6):1–10.
7. Chien E, Liu W, Stevens R, et al. Structure of the human dopamine D3 receptor in complex with a D2/D3 selective antagonist. *Science (New York, N.Y.)*. 2010;330(6007):1091–1095.
8. Stahl S. Do dopamine partial agonists have partial efficacy as antipsychotics?. *CNS Spectrums*. April 2008;13(4):279–282.
9. Mailman R, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Current Pharmaceutical Design*. 2010;16(5):488–501.
10. Gao Y, Peterson S, El-Mallakh R, et al. Cariprazine exerts antimanic properties and interferes with dopamine D2 receptor β -arrestin interactions. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2015;3(1):e00073.10.
11. Kane J, Carson W, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal Of Clinical Psychiatry*. 2002;63(9):763–771.
12. Hamamura T, Harada T. Unique pharmacological profile of aripiprazole as the phasic component buster. *Psychopharmacology*. 2007;191(3):741–743.
13. Ito H, Takano H, Hashimoto K, et al. Effects of Dopamine D2 Receptor Partial Agonist Antipsychotic Aripiprazole on Dopamine Synthesis in Human Brain Measured by PET with L-[β -¹¹C]DOPA. *Plos ONE*. 2012;7(9):1–6.
14. Millan M. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 2000;295(3):853–861.
15. Nguyen C, Rosen J, Bota R. Aripiprazole partial agonism at 5-HT_{2C}: a comparison of weight gain associated with aripiprazole adjunctive to antidepressants with high versus low serotonergic activities. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2012;14(5).
16. Azeqawa T, Ohashi S, Itami A. Comparative study of treatment continuation using second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*. 2011;7:691–695.
17. Takase M, Kanahara N, Oda Y, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *Journal Of Psychopharmacology*. 2015;29(4):383–389.

18. Inoue A, Seto M, Nakata Y, et al. Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 1998;55(2):285–292.
19. Han M, Deng C, Burne T, Newell K, Huang X. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(5):569–580.
20. Han M, Newell K, Zavitsanou K, Deng C, Huang X. Effects of antipsychotic medication on muscarinic M1 receptor mRNA expression in the rat brain. *Journal Of Neuroscience Research* [serial online]. 2008;86(2):457–464.
21. Peselmann N, Schmitt A, Gebicke-Haerter P, Zink M. Aripiprazole differentially regulates the expression of Gad67 and γ -aminobutyric acid transporters in rat brain. *European Archives Of Psychiatry & Clinical Neuroscience*. 2013;263(4):285–297.
22. Segnitz N, Ferbert T, Schmitt A, Gass P, Gebicke-Haerter P, Zink M. Effects of chronic oral treatment with aripiprazole on the expression of NMDA receptor subunits and binding sites in rat brain. *Psychopharmacology*. 2011;217(1):127–142.
23. Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT(1A) receptor activation. *Neurobiology Of Learning And Memory*. 2014;110:72–80.
24. Almeida-Santos A, Ferreira R, Duarte I, Aguiar D, Romero T, Moreira F. The antipsychotic aripiprazole induces antinociceptive effects: Possible role of peripheral dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors. *European Journal Of Pharmacology*. 2015;765:300–306.
25. Neuroscience Education Institute. *Psychosis and Schizophrenia: Thinking It Through*. Carlsbad, California, USA: NEI Press; 2010.
26. Watanabe M. Bifeprunox: A partial dopamine-receptor agonist for the treatment of schizophrenia. *Formulary*. 2007;42(6):371–377.
27. De Santis M, Pan B, Lian J, Huang X, Deng C. Different effects of bifeprunox, aripiprazole, and haloperidol on body weight gain, food and water intake, and locomotor activity in rats. *Pharmacology, Biochemistry, And Behavior*. 2014;124:167–173.
28. ClinicalTrials.gov. *Efficacy of Bifeprunox in Patients With Schizophrenia* [online]. Available from: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658645>>. Accessed November 20, 2015.
29. Drugs.com. *Bifeprunox Approval Status Schizophrenia* [online]. Available from: <<http://www.drugs.com/history/bifeprunox.html>>. Accessed November 20, 2015.
30. Drugs.com. *Vraylar Approval History* [online]. Available from: <<http://www.drugs.com/history/vraylar.html>>. Accessed November 21, 2015.
31. Maeda K, Sugino H, Kikuchi T, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 2014;350(3):589–604.
32. Maeda K, Lerdrup L, Kikuchi T, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 2014;350(3):605–614.
33. Drugs.com. *Rexulti Approval History* [online]. Available from: <<http://www.drugs.com/history/rexulti.html>>. Accessed November 21, 2015.
34. EMEA. Summary of product characteristics. *Abilify: EPAR – Product Information* [online]. Last updated 02/12/2015. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf>. Accessed December 14, 2015.
35. EMEA. Summary of product characteristics. *Abilify Maintena: EPAR – Product Information* [online]. Last updated 07/07/2015. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf>. Accessed December 14, 2015.



MUDr. Jozef Dragašek, PhD.
I. psychiatrická klinika LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk