

Sixty-year history of dopaminergic mechanism of antipsychotic drugs

Sześćdziesiąt lat historii mechanizmu dopaminergicznego leków przeciwpsychotycznych

Janusz Rybakowski

Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;

Corresponding member of the Polish Academy of Sciences

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska;

Członek korespondent Polskiej Akademii Nauk

ABSTRACT

Objective. Sixty-year history of the role of the dopaminergic system in the antipsychotic drugs' action.

Literature review. Sixty years ago, an article suggested the role of the dopaminergic system in the mechanism of action of neuroleptic (antipsychotic) drugs. The author was Arvid Carlsson who in 2000 was awarded

the Nobel Prize for his research on the pathogenic and therapeutic role of dopamine. A portrait of this researcher was sketched. Next, the development of the dopaminergic theory of antipsychotic drugs was presented. A concept of dopaminergic receptor blockade was depicted and the dopaminergic D₂ receptors were identified as a main element of antipsychotic drug action. A novel finding was the discovery of partial agonists of D₂ receptors. The effect on the dopaminergic system and interactions with other neurotransmitters have formed the basis for the identification of three generations of antipsychotic drugs. The first generation of antipsychotics was characterised by the blockade of dopaminergic D₂ receptors and the second generation additionally by the blockade of serotonergic 5-HT₂ receptors. The third generation includes drugs characterised by partial agonism for D₂ receptors and those acting on dopaminergic D₃ receptors and serotonergic receptors 5-HT_{1A} and 5-HT₇. These groups differ as to the therapeutic spectrum, covering various domains of schizophrenia as well as other psychiatric disturbances, mainly bipolar mood disorder.

Conclusions. The effect on the dopaminergic system is the main therapeutic mechanism of antipsychotic drugs. Suggestions of a possible antipsychotic effect due to a predominant influence on other neurotransmitter systems (glutamatergic, serotonergic, cholinergic) have not been sufficiently confirmed.



Received: 2.03.2023

Accepted: 30.03.2023

KEYWORDS:

- antipsychotic drugs
- dopaminergic system
- dopaminergic receptors
- three generations of antipsychotic drugs

SŁOWA KLUCZOWE:

- leki przeciwpsychotyczne
- układ dopaminergiczny
- receptory dopaminergiczne
- trzy generacje leków przeciwpsychotycznych

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski

Poznan University of Medical Sciences

Department of Adult Psychiatry

27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, Poland

email: janusz.rybakowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie sześćdziesięcioletniej historii badań nad rolą układu dopaminergicznego w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych.

Przegląd piśmiennictwa. Sześćdziesiąt lat temu ukazał się artykuł sugerujący, że w mechanizmie działania leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych) istotne znaczenie ma układ dopaminergiczny. Głównym autorem pracy był szwedzki farmakolog Arvid Carlsson, który za badania nad rolą patogenetyczną i terapeutyczną układu dopaminergicznego otrzymał w 2000 roku Nagrodę Nobla. W pierwszej części niniejszej pracy omówiono sylwetkę tego badacza. Następnie przedstawiono rozwój teorii dopaminergicznego działania leków przeciwpsychotycznych. Nakreślono koncepcję blokowania receptorów dopaminergicznych oraz uznania receptorów dopaminergicznych D_2 jako głównego obiektu działania tych leków. Dalej przedstawiono nowy kierunek rozwoju, jakim było wynalezienie środków będących częściowymi agonistami receptora dopaminergicznego D_2 . Wpływ na układ dopaminergiczny, jak również interakcja z innymi systemami neuroprzekaźnikowymi pozwalają na

wyodrębnienie trzech generacji leków przeciwpsychotycznych. Podstawowym mechanizmem działania leków I generacji jest blokowanie receptorów dopaminergicznych D_2 . Mechanizmem działania leków II generacji jest ponadto – obok tego pierwszego – blokowanie receptorów serotonergicznych $5-HT_2$. Do leków III generacji zalicza się środki charakteryzujące się częściowym agonizmem wobec receptorów dopaminergicznych D_2 , a także działaniem na receptory dopaminergiczne D_3 oraz na receptory serotonergiczne $5-HT_{1A}$ oraz $5-HT_7$. Te trzy grupy leków wykazują też różnice w zakresie spektrum terapeutycznego – obejmującego obok leczniczego wpływu na poszczególne domeny schizofrenii również terapeutyczne działanie w innych zaburzeniach psychicznych, głównie w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Wnioski. Wpływ na układ dopaminergiczny stanowi główny mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwpsychotycznych. Dotychczasowe sugestie mówiące o możliwości efektu przeciwpsychotycznego poprzez dominujący wpływ na inne układy neuroprzekaźnikowe (glutaminergiczny, serotonergiczny, cholinergiczny) nie zostały jak dotychczas w pełni potwierdzone.

1. Introduction

This year marks the sixtieth anniversary of the publication of a paper that first pointed to the possible role of dopamine in the mechanism of action of neuroleptic (antipsychotic) drugs such as chlorpromazine and haloperidol. The authors of the paper are Gothenburg pharmacologists Arvid Carlsson and Margit Lindqvist (Carlsson and Lindqvist, 1963). The article was published 11 years after French psychiatrists had demonstrated the antipsychotic effect of chlorpromazine (Delay *et al.*, 1952) and 4 years after Belgian psychiatrists had documented the antipsychotic effect of haloperidol (Divry *et al.*, 1959). As the first author of the paper was awarded the Nobel Prize in 2000 for his research on the pathogenetic and therapeutic role of dopamine in psychiatric and neurological disorders, it seems appropriate to devote the next chapter of the paper to him in this regard.

2. Arvid Carlsson (1923–2018)

Arvid Carlsson was born in Uppsala in 1923 and studied medicine at Lund University, where his father was a history professor. For 60 years, from 1959 until he died in 2018, Arvid Carlsson worked as a professor at the University of Gothenburg and conducted research in psychopharmacology. The aforementioned 1963 paper indirectly points to a possible role of dopamine in the

mechanism of action of antipsychotic drugs. In contrast, in the following years, Carlsson showed that dopamine acts as an independent transmitter in the central nervous system and not just as a precursor to norepinephrine, as was then thought. Research on the dopaminergic system undertaken by Carlsson led to formulating theories regarding dopamine deficiency in Parkinson's disease and dopaminergic hyperactivity as a major cause of psychotic disorders and an important element in the pathogenesis of schizophrenia. The theories found their way into therapy – the dopamine precursor, l-DOPA, was used in Parkinson's disease and neuroleptic (antipsychotic) drugs, which were later found to have a dopamine receptor-blocking effect, were used in the treatment of schizophrenia (Carlsson, 1972; Carlsson, 1978).

Carlsson was an outstanding expert on neurotransmission in the central nervous system and advocated the vital importance of other neurotransmitters besides dopamine for psychopathology and psychopharmacology. Based on the assumption that the intensification of serotonergic transmission would be purposeful in the treatment of depression, he led – in collaboration with Astra AB (later known as AstraZeneca) – to the development and introduction of the first selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drug, zimelidine, in 1982. Zimelidine was, however, withdrawn after a few years due to complications of Guillain-Barré syndrome reported after its use (Fagius *et al.*, 1985). In contrast, a second drug with an SSRI pharmacological profile, fluvoxamine, introduced

a year later, has been used successfully to date (Jaracz and Rybakowski, 2006). Drugs in this group are currently the most commonly used pharmacological agents in the treatment of depression.

Carlsson also considered the interaction between the dopaminergic and glutamatergic systems to be important and became known as a proponent of the concept of glutamatergic deficit in schizophrenia. A publication on this topic preceded his Nobel Prize for dopamine research by a year (Carlsson *et al.*, 1999). In the 21st century, starting with the famous paper from Iceland on neuregulin (Stefansson *et al.*, 2002), numerous genetic and molecular studies have been published indicating the role of glutamatergic system genes in the pathogenesis of schizophrenia. Several of these genes were also included in a list of predispositions to schizophrenia published in 2014 in the "Nature" journal – in one of the most important articles on the molecular genetics of the disease (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). The interaction between the dopaminergic and glutamatergic systems was described by Carlsson in an article published in 2004 – *Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back* (Carlsson *et al.*, 2004).

Arvid Carlsson was a man of extraordinary knowledge and at the same time a person of great culture and elegance. This is how I will remember him from my many contacts with him.

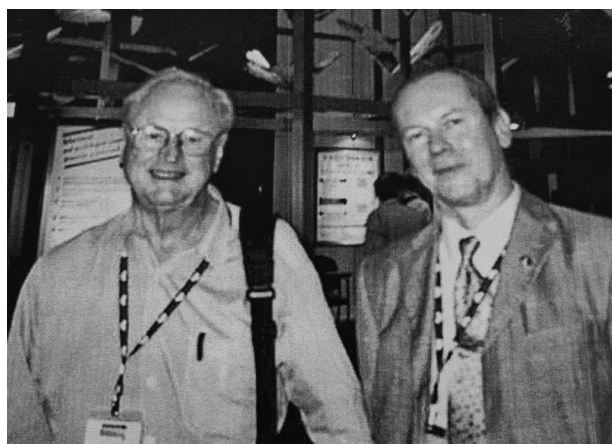


Figure 1. Arvid Carlsson with the author of the article at the 2002 CINP conference in Montreal

3. Development of the dopaminergic concept of antipsychotic drug action

It can be considered that the first to explicitly formulate the dopamine hypothesis of the action of antipsychotics was the Dutch pharmacologist Jacobus Maria Van Rossum, working at the University of Nijmegen, who formulated it in 1966 (Van Rossum, 1966). He suggested that dopamine receptor blockade plays an important role in the mechanism of therapeutic action of these drugs,

thus antipsychotics can be considered antagonists of the dopamine system. He also put forward the hypothesis that, due to their therapeutic effect in schizophrenia, it could be speculated that a hyperactive dopaminergic system plays an important role in the pathogenesis of this disease.

The further identification of dopamine receptors in the context of antipsychotic drug action is largely due to Canadian pharmacologist Philip Seeman of the University of Toronto. Among several dopamine receptors, this researcher identified the D₂ receptor as the main element involved in the mechanism of action of these drugs. He showed that the severity of the antipsychotic effect correlates with the degree of dopamine D₂ receptor blockade (Seeman *et al.*, 1976). He found a higher density of D₂ receptors in the brain of schizophrenia patients examined *postmortem*, which may support a role for these receptors in the pathogenesis of the disease (Lee and Seeman, 1977). A somewhat contemporary confirmation of the pathogenic role of the dopamine D₂ receptor is the fact that the gene for this receptor was found in a list of 108 predisposition genes for schizophrenia in the aforementioned article on the molecular genetics of this disease published in the "Nature" journal in 2014 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

The association of a dopaminergic mechanism with effects on the serotonergic system became an argument for the identification of so-called atypical antipsychotics, or second-generation antipsychotics. These drugs were introduced in the 1990s. At that time, risperidone was introduced, followed by olanzapine and quetiapine. The blocking of dopamine D₂ receptors and serotonergic 5-HT₂ receptors is now thought to be most relevant in the multi-receptor mechanism of action of these drugs (Kuroki *et al.*, 2008). However, clozapine, which was introduced in Europe in the 1970s and became available in the US in the late 1980s and early 1990s, can be considered the precursor to these drugs. In 1992, the American psychiatrist Herbert Meltzer presented evidence for the effects of clozapine on the dopaminergic and serotonergic systems, i.e. similar to other second-generation antipsychotics (Meltzer, 1992).

A further step in the discovery of the dopaminergic mechanism of antipsychotic drugs was the discovery of the antipsychotic action of partial dopamine receptor agonists. This happened thanks to a research team from the Japanese company Otsuka, led by Tetsuro Kikuchi. A precursor to this discovery was the synthesis of a substance that acts agonistically at presynaptic dopamine receptors (OPC-4392), does not cause extrapyramidal symptoms and has a therapeutic effect on the negative symptoms of schizophrenia (Yasuda *et al.*, 1988). A further step led to the development and synthesis of aripiprazole, an agent that is both an antagonist of postsynaptic D₂ receptors and an agonist of these receptors located presynaptically (Kikuchi *et al.*, 1995). The antipsychotic effect of

aripiprazole was soon confirmed (Tamminga, 2002) and it was acclaimed as a so-called third-generation antipsychotic drug (Rybakowski, 2006).

4. Three generations of antipsychotics

As mentioned above, analysis of the effects on the dopaminergic system, as well as interactions with other neurotransmitter systems, has led to attempts to identify successive generations of antipsychotics. Thus, in addition to their effects on the dopaminergic system, their effects on other neurotransmitters (mainly the serotonergic system), and their therapeutic spectrum, which includes evidence of therapeutic effects on other psychiatric disorders, mainly bipolar affective disorder, in addition to their therapeutic effects on specific domains of schizophrenia, were used as criteria for this differentiation.

4.1. Neurotransmitter criteria

The primary mechanism of action of first-generation (typical) antipsychotics is the blockade of D₂ dopamine receptors. Some of these drugs (e.g. haloperidol) can be considered “pure” blockers of these receptors, while others may also act on adrenergic, cholinergic or serotonergic receptors.

In contrast, the primary mechanism of action of second-generation antipsychotics is, in addition to blocking dopamine D₂ receptors, also blocking serotonergic 5-HT₂ receptors. This is the most important component of their multi-receptor effect, which shows considerable variation within the group of these drugs (Kuroki *et al.*, 2008). The only drug without such properties but included in this group is amisulpride, which is an antagonist of post-synaptic D₂ receptors and presynaptic D₂/D₃ receptors (Möller, 2003).

The concept of a third generation of antipsychotics was born after aripiprazole was shown to have partial agonism towards D₂ dopamine receptors (Keltner *et al.*, 2002). However, this idea has been extended to include new drugs characterised by action on dopamine D₃ receptors and serotonergic receptors such as 5-HT_{1A} and 5-HT₇ (Mailman *et al.*, 2010). Thus, aripiprazole and its structural successor brexpiprazole are partial agonists of D₂, D₃ and 5-HT_{1A} receptors. Cariprazine shows similar effects, with the highest affinity for D₃ receptors and an antagonistic effect on 5-HT_{2B} receptors. The third generation also includes lurasidone and lumateperone, although both of these drugs act antagonistically on D₂ receptors. Lurasidone is furthermore a partial agonist of serotonergic 5-HT_{1A} receptors and an antagonist of 5-HT_{2A} and 5-HT₇, while lumateperone is a partial agonist of D₃ and 5-HT_{1A} receptors, as well as an inhibitor of the serotonin transporter (Siwek and Wojtasik-Bakalarz, 2022).

4.2. Therapeutic spectrum of three generations of antipsychotic drugs

The primary indication for first-generation antipsychotics was the treatment of psychotic symptoms, mainly in the course of schizophrenia, but also in other disease entities. In affective disorders, these agents have found use in the treatment of manic states. Their therapeutic efficacy in these conditions provided support for the catecholamine concept of affective disorders postulating dopaminergic hyperactivity in mania (Bunney, 1975), which has also been confirmed in recent analyses (Ashok *et al.*, 2017). Furthermore, a meta-analysis conducted in 2011 found that the leading representative of first-generation antipsychotics, haloperidol, was judged to be the most effective of all drugs used to treat manic states (Cipriani *et al.*, 2011). First-generation antipsychotics have also found use in the treatment of psychotic depression – they have been administered together with tricyclic antidepressants. The most common combination was the use of perphenazine with amitriptyline (Spiker *et al.*, 1986).

Second-generation antipsychotics are characterised by a broader spectrum of action in schizophrenia: in addition to their antipsychotic effect, they exert some therapeutic effect on the negative symptoms of depression, as well as on cognitive function. In most of these drugs, the effect on psychotic symptoms is positively correlated with the dose, whereas the effect on deficit symptoms shows a negative correlation with the dose.

In 2015, however, US researchers suggested that clozapine, which has been referred to as a second-generation antipsychotic drug, may have mood-stabilising properties (Zarate *et al.*, 1995). According to the contemporary definition, such action consists of a therapeutic effect in an acute episode of mania and/or depression and the prevention of affective relapse when the drug is used as monotherapy for at least one year (Rybakowski, 2018). The mood-stabilising effect with regard to relapse prevention in bipolar disorder has been confirmed in subsequent years for such second-generation antipsychotics as olanzapine (Tohen *et al.*, 2006), quetiapine (Ketter *et al.*, 2016) and risperidone (Quiroz *et al.*, 2010). While all of the above drugs are therapeutically effective in manic episodes, quetiapine additionally shows a therapeutic effect in depression in the course of bipolar affective disorder (Young *et al.*, 2010). The above antipsychotics can be classified as second-generation mood-stabilising drugs (Rybakowski, 2007).

Like second-generation agents, third-generation antipsychotics have a broad therapeutic spectrum in schizophrenia – covering antipsychotic effects as well as effects on negative, depressive and cognitive symptoms. However, unlike second-generation drugs, their effect on the negative symptoms of schizophrenia and the antidepressant effect in this disorder is dose-proportional (Earley *et al.*, 2019). These drugs show variable effects with regard

to bipolar affective disorder. Aripiprazole and cariprazine have been reported to have an antimaniacal effect. A therapeutic effect in depression in the course of bipolar disorder was found for lurasidone, cariprazine and lumateperone, while evidence of a relapse-preventing effect in bipolar disorder was reported for aripiprazole and lurasidone (Rybakowski, 2023).

5. Is it juvergic system?

This article presents 60 years of evidence that action on the dopaminergic system is the primary mechanism of therapeutic activity of antipsychotic drugs. This does not mean that during this time, numerous attempts were not made to “bypass” the dopaminergic system and to seek out agents that may have antipsychotic effects but do not affect the dopaminergic system.

The first attempt in this regard was the use of an agent that is a type 2/3 metabotropic glutamatergic receptor agonist. Although initial studies were encouraging and seemed to result in an improvement in psychotic symptoms after treatment with LY2140023, in the absence of extrapyramidal symptoms and effects on prolactin (Patil *et al.*, 2007), later analyses of such an effect did not confirm it (Fell *et al.*, 2012). Another candidate is

pimavanserin, which is an inverse agonist of the serotonergic 5-HT_{2A} receptor. The efficacy of pimavanserin has been demonstrated in psychosis in Parkinson’s disease (Yunusa *et al.*, 2023). As for psychotic symptoms in schizophrenia, the data are inconclusive. Nasrallah *et al.* (2019) showed improvement in the psychotic symptoms of clozapine-resistant schizophrenia following the drug. In contrast, the recent ADVANCE study found improvements in negative symptoms in schizophrenia patients in whom pimavanserin was added to antipsychotics (Darwish *et al.*, 2022). It is also important to note recent attempts to use agents that act mainly on the cholinergic system in schizophrenia. This involves the association of xanomeline, a central cholinergic receptor agonist of M₁ and M₄, and trospium chloride which is a peripheral cholinergic antagonist. Phase II studies showed the beneficial effects of the drug on schizophrenia symptoms with significant anticholinergic side effects (Brannan *et al.*, 2021).

In summary, 60 years after its inception, the concept of affecting the dopaminergic system as the main therapeutic mechanism of action of antipsychotics holds up well. In contrast, the search for an antipsychotic effect by affecting primarily other neurotransmitter systems (glutamatergic, serotonergic, cholinergic) of heuristic relevance has so far been inconclusive. ■

1. Wstęp

W bieżącym roku obchodzimy sześćdziesiątą rocznicę publikacji pracy, w której po raz pierwszy wskazano na możliwą rolę dopaminy w mechanizmie działania leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych), takich jak chlorpromazyna i haloperidol. Autorami pracy są farmakolodzy z Göteborga: Arvid Carlsson i Margit Lindqvist (Carlsson i Lindqvist, 1963). Artykuł ukazał się po 11 latach od wykazania przez psychiatrów francuskich przeciwpsychotycznego działania chlorpromazyny (Delay i wsp., 1952) oraz po 4 latach od udokumentowania przez psychiatrów belgijskich przeciwpsychotycznego działania haloperidolu (Divry i wsp., 1959). Ponieważ pierwszy autor pracy otrzymał w 2000 roku Nagrodę Nobla za badania nad patogenetyczną i terapeutyczną rolą dopaminy w zaburzeniach psychicznych i neurologicznych, wydaje się celowe poświęcenie mu w tym kontekście następnego rozdziału pracy.

2. Arvid Carlsson (1923–2018)

Arvid Carlsson urodził się w 1923 roku w Uppsali i studiował medycynę na uniwersytecie w Lund, gdzie jego

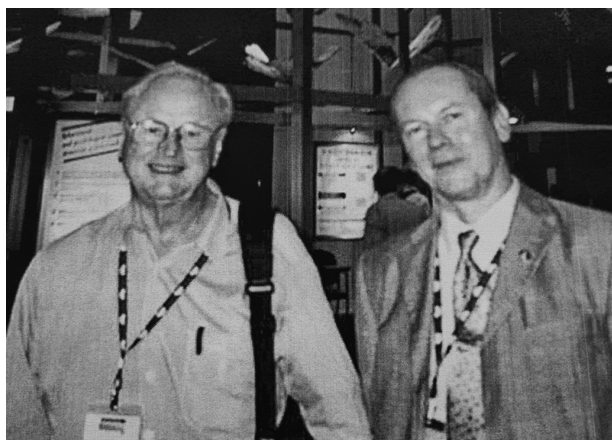
ojciec był profesorem historii. Przez 60 lat, czyli od roku 1959 aż do śmierci w roku 2018, Arvid Carlsson pracował jako profesor na uniwersytecie w Göteborgu i prowadził badania z zakresu psychofarmakologii. Wspomniana praca z 1963 roku pośrednio wskazuje na możliwą rolę dopaminy w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych. Natomiast w kolejnych latach Carlsson wykazał, że dopamina pełni w ośrodkowym układzie nerwowym funkcję samodzielnego przekaźnika, a nie tylko prekursora noradrenaliny, jak wtedy uważano. Badania nad układem dopaminergicznym, których podjął się Carlsson, doprowadziły do sformułowania teorii dotyczących niedoboru dopaminy w chorobie Parkinsona oraz nadczynności dopaminergicznej jako głównej przyczyny zaburzeń psychotycznych i istotnego elementu patogenetyki schizofrenii. Teorie przełożyły się na terapię – stosowanie prekursora dopaminy, L-dopy, w chorobie Parkinsona i stosowanie leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych), które, jak się później okazało, wywierają działanie blokujące receptory dopaminergiczne w leczeniu schizofrenii (Carlsson, 1972; Carlsson, 1978).

Carlsson był znakomitym znawcą neuroprzekątnictwa w ośrodkowym układzie nerwowym i orędownikiem istotnego znaczenia dla psychopatologii

i psychofarmakologii także innych, obok dopaminy, neuroprzebieżników. Wychodząc z założenia, że w leczeniu depresji będzie celowa intensyfikacja przekazywania serotonergicznego, doprowadził – przy współpracy z firmą Astra AB (później AstraZeneca) – do opracowania i wprowadzenia w 1982 roku pierwszego leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), zimelidyny. Zimelidyna została jednak po kilku latach wycofana ze względu na opisywane po jej stosowaniu powikłania o charakterze zespołu Guillaina-Barrégo (Fagius i wsp., 1985). Natomiast wprowadzony rok później drugi lek o profilu farmakologicznym SSRI, fluwoksamina, jest z powodzeniem stosowany do chwili obecnej (Jaracz i Rybakowski, 2006). Leki z tej grupy są obecnie najczęściej używanymi w leczeniu depresji środkami farmakologicznymi.

Carlsson uznawał za istotną również interakcję między układem dopaminergicznym a glutaminergicznym i dał się poznać jako zwolennik koncepcji deficytu glutaminergicznego w schizofrenii. Publikacja na ten temat wyprzedzała o rok przyznanie mu Nagrody Nobla za badania nad dopaminą (Carlsson i wsp., 1999). W XXI wieku, poczynając od słynnej pracy z Islandii o neuregulinie (Stefansson i wsp., 2002), opublikowano wyniki licznych badań genetyczno-molekularnych wskazujących na rolę genów układu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii. Kilka z tych genów znalazło się również na liście predyspozycji do schizofrenii opublikowanej w 2014 roku w czasopiśmie „Nature” – w jednym z najważniejszych artykułów dotyczących genetyki molekularnej tej choroby (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). O interakcji pomiędzy układem dopaminergicznym i glutaminergicznym pisał Carlsson w artykule opublikowanym w 2004 roku i zatytułowanym *Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back* (Carlsson i wsp., 2004).

Arvid Carlsson był człowiekiem o niezwykłej wiedzy, a jednocześnie osobą o wielkiej kulturze i elegancji. Takiego go zapamiętam z licznych z nim kontaktów.



Rycina 1. Arvid Carlsson z autorem artykułu na konferencji CINP w Montrealu w 2002 roku

3. Rozwój koncepcji dopaminergicznego działania leków przeciwpsychotycznych

Można uznać, że jako pierwszy hipotezę dopaminową działania leków przeciwpsychotycznych sformułował *explicitie* w 1966 roku holenderski farmakolog Jacobus Maria Van Rossum pracujący na uniwersytecie Nijmegen (Van Rossum, 1966). Zasugerował on, że w mechanizmie terapeutycznego działania tych leków istotną rolę odgrywa blokowanie receptorów dopaminergicznych, *ergo* leki przeciwpsychotyczne można uznać za antagonistów układu dopaminowego. Wysunął też hipotezę, że ze względu na ich działanie terapeutyczne w schizofrenii można przypuszczać, iż w patogenezie tej choroby istotną rolę odgrywa nadczynność układu dopaminergicznego.

Dalsza identyfikacja receptorów dopaminowych w kontekście działania leków przeciwpsychotycznych jest w dużej mierze zasługą kanadyjskiego farmakologa Philipa Seemana z uniwersytetu w Toronto. Badacz ten spośród kilku receptorów dopaminergicznych zidentyfikował receptor D_2 jako główny element związany z mechanizmem działania tych leków. Wykazał on, że nasilenie działania przeciwpsychotycznego koreluje ze stopniem blokowania receptora dopaminergicznego D_2 (Seeman i wsp., 1976). W mózgach chorych na schizofrenię badanych *post mortem* stwierdził większą gęstość receptorów D_2 , co może potwierdzać rolę tych receptorów w patogenezie choroby (Lee i Seeman, 1977). Niejako współczesnym potwierdzeniem roli patogenetycznej receptora dopaminergicznego D_2 jest fakt znalezienia się genu tego receptora na liście 108 genów predyspozycji do schizofrenii we wspomnianym już artykule dotyczącym genetyki molekularnej tej choroby opublikowanym w czasopiśmie „Nature” w 2014 roku (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Skojarzenie mechanizmu dopaminergicznego z działaniem na układ serotonergiczny stało się argumentem na rzecz wyodrębnienia tzw. atypowych leków przeciwpsychotycznych, czyli leków przeciwpsychotycznych II generacji. Leki te wprowadzono w latach 90. XX wieku; wówczas zadebiutował risperidon, a następnie olanzapina i kwetiapina. Obecnie uważa się, że w wieloreceptorowym mechanizmie działania tych leków najistotniejsze jest blokowanie receptorów dopaminergicznych D_2 oraz receptorów serotonergicznych 5-HT₂ (Kuroki i wsp., 2008). Jednak za prekursora tych leków można uznać klozapinę, która została wprowadzona w Europie w latach 70. XX wieku, a do USA dotarła na przełomie lat 80. i 90. XX wieku. W 1992 roku amerykański psychiatra Herbert Meltzer przedstawił dowody na działanie klozapiny na układ dopaminergiczny i serotonergiczny, czyli podobne jak w wypadku innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (Meltzer, 1992).

Dalszym krokiem na drodze odkrywania mechanizmu dopaminergicznego leków przeciwpsychotycznych było

odkrycie przeciwpyschotycznego działania częściowych agonistów receptorów dopaminergicznych. Stało się to za sprawą zespołu badawczego japońskiej firmy Otsuka, kierowanego przez Tetsuro Kikuchiego. Wstępem do tego odkrycia była synteza substancji działającej agonistycznie na presynaptyczne receptory dopaminowe (OPC-4392), niepowodującej objawów pozapiramidowych i działającej terapeutycznie na objawy deficytowe schizofrenii (Yasuda i wsp., 1988). W dalszym etapie doszło do opracowania i syntezy aripiprazolu, środka będącego jednocześnie antagonistą postsynaptycznych receptorów D_2 i agonistą tych receptorów zlokalizowanych presynaptycznie (Kikuchi i wsp., 1995). Wkrótce doszło do potwierdzenia przeciwpyschotycznego działania aripiprazolu (Tamminga, 2002), który został okrzyknięty lekiem przeciwpyschotycznym tzw. trzeciej generacji (Rybakowski, 2006).

4. Trzy generacje leków przeciwpyschotycznych

Jak wspomniano powyżej, analiza wpływu na układ dopaminergiczny, a także interakcji z innymi systemami neuroprzekaźnikowymi doprowadziła do prób wyodrębnienia kolejnych generacji leków przeciwpyschotycznych. Jako kryterium do takiego rozróżnienia posłużyło więc ich działanie – obok wpływu na układ dopaminergiczny – na inne neuroprzekaźniki (głównie układ serotonergiczny), a także spektrum terapeutyczne, obejmujące obok leczniczego wpływu na poszczególne domeny schizofrenii również dowody na terapeutyczne działanie na inne zaburzenia psychiczne, głównie chorobę afektywną dwubiegunową.

4.1. Kryteria neuroprzekaźnikowe

Podstawowym mechanizmem działania leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji (typowych) jest blokowanie receptorów dopaminergicznych D_2 . Niektóre z tych leków (np. haloperidol) mogą być uważane za „czyste” blokery tych receptorów, podczas gdy inne mogą również działać na receptory adrenergiczne, cholinergiczne lub serotonergiczne.

Podstawowym mechanizmem działania leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji jest natomiast, obok blokowania receptorów dopaminergicznych D_2 , również blokowanie receptorów serotonergicznych $5-HT_2$. Jest to najważniejszy komponent ich efektu wieloreceptorowego, które wykazuje w grupie tych leków znaczne zróżnicowanie (Kuroki i wsp., 2008). Jedynym lekiem niemającym takich właściwości, a zaliczanym do tej grupy, jest amisulpryd, będący antagonistą postsynaptycznych receptorów D_2 oraz receptorów D_2/D_3 zlokalizowanych presynaptycznie (Möller, 2003).

Koncepcja trzeciej generacji leków przeciwpyschotycznych narodziła się po wykazaniu, że aripiprazol charakteryzuje się częściowym agonizmem wobec

receptorów dopaminergicznych D_2 (Keltner i wsp., 2002). Idea ta została jednak rozszerzona o nowe leki charakteryzujące się działaniem na receptory dopaminergiczne D_3 oraz na receptory serotonergiczne, takie jak $5-HT_{1A}$ oraz $5-HT_7$ (Mailman i wsp., 2010). Tak więc aripiprazol i jego strukturalny następca brekspiprazol są częściowymi agonistami receptorów D_2 , D_3 oraz $5-HT_{1A}$. Podobne działanie wykazuje karpiprazyna, przy największym powinowactwie do receptorów D_3 oraz antagonistycznym wpływie na receptory $5-HT_{2B}$. Do trzeciej generacji zaliczane są również lurasidon oraz lumateperon, choć oba te leki działają antagonistycznie na receptory D_2 . Lurasidon jest ponadto częściowym agonistą receptorów serotonergicznych $5-HT_{1A}$ oraz antagonistą $5-HT_{2A}$ i $5-HT_7$, natomiast lumateperon jest częściowym agonistą receptorów D_3 i $5-HT_{1A}$, jak również inhibitorem transportera serotoniny (Siwek i Wojtasik-Bakalarz, 2022).

4.2. Spektrum terapeutyczne trzech generacji leków przeciwpyschotycznych

Podstawowym wskazaniem dla leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji było leczenie objawów psychotycznych, głównie w przebiegu schizofrenii, ale również w innych jednostkach chorobowych. W chorobach afektywnych środki te znalazły zastosowanie w leczeniu stanów maniakałnych. Ich skuteczność terapeutyczna w tych stanach stanowiła potwierdzenie katecholaminowej koncepcji chorób afektywnych postulującej nadczynność dopaminergiczną w manii (Bunney, 1975), co zostało potwierdzone również w analizach z ostatnich lat (Ashok i wsp., 2017). W metaanalizie przeprowadzonej w roku 2011 okazało się zresztą, że czołowy przedstawiciel leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji, haloperidol, został oceniony jako najbardziej skuteczny spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu stanu maniakałnego (Cipriani i wsp., 2011). Leki przeciwpyschotyczne pierwszej generacji znalazły również zastosowanie w leczeniu depresji psychotycznej – podawano je razem z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Najczęstszą kombinacją było stosowanie perfenazyny z amitryptyliną (Spiker i wsp., 1986).

Leki przeciwpyschotyczne drugiej generacji charakteryzują się szerszym spektrum działania w schizofrenii: obok działania przeciwpyschotycznego wywierają pewien wpływ terapeutyczny na objawy negatywne (deficytowe) depresji, jak również na funkcje poznawcze. W większości tych leków działanie na objawy psychotyczne jest pozytywnie skorelowane z dawką, podczas gdy działanie na objawy deficytowe wykazuje z dawką zależność ujemną.

W 2015 roku badacze amerykańscy zasugerowali natomiast, że klozapina, o której wspomniano jako o leku przeciwpyschotycznym drugiej generacji, może mieć własności normotymiczne (ang. *mood-stabilizing*) (Zarate i wsp., 1995). Według współczesnej definicji działanie

takie polega na efekcie terapeutycznym w ostrym epizodzie manii i/lub depresji oraz na zapobieganiu nawrotom afektywnym przy stosowaniu leku w postaci monoterapii przez okres co najmniej roku (Rybakowski, 2018). Działanie normotymiczne w odniesieniu do zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej zostało w kolejnych latach potwierdzone dla takich leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, jak olanzapina (Tohen i wsp., 2006), kwetiapina (Ketter i wsp., 2016) oraz risperidon (Quiroz i wsp., 2010). Wszystkie powyższe leki są terapeutycznie skuteczne w epizodzie maniakalnym, natomiast kwetiapina wykazuje dodatkowo efekt terapeutyczny w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (Young i wsp., 2010). Powyższe leki przeciwpsychotyczne można zaliczyć do drugiej generacji leków normotymicznych (Rybakowski, 2007).

Leki przeciwpsychotyczne trzeciej generacji, podobnie jak środki drugiej generacji, mają szerokie spektrum terapeutyczne w schizofrenii – obejmujące efekt przeciwpsychotyczny, a także wpływ na objawy deficytowe, depresyjne oraz poznawcze. W odróżnieniu jednak od leków drugiej generacji ich działanie na objawy negatywne (deficytowe) schizofrenii oraz efekt przeciwdepresyjny w tej chorobie jest proporcjonalny do dawki (Earley i wsp., 2019). W odniesieniu do choroby afektywnej dwubiegunowej leki te wykazują zróżnicowany efekt. Działanie przeciwmaniakalne wykazano w odniesieniu do aripiprazolu i kariprazyny. Efekt terapeutyczny w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej stwierdzono dla lurasidonu, kariprazyny i lumateperonu, natomiast dowody na działanie zapobiegające nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej uzyskano w odniesieniu do aripiprazolu i lurasidonu (Rybakowski, 2023).

5. Czy tylko układ dopaminergiczny?

W artykule tym przedstawiono 60-letnie dowody na to, że działanie na układ dopaminergiczny stanowi podstawowy mechanizm aktywności terapeutycznej leków przeciwpsychotycznych. Nie oznacza to, że w tym czasie

nie czyniono licznych prób „obejścia” układu dopaminergicznego i nie poszukiwano środków mogących działać przeciwpsychotycznie, a niemających wpływu na układ dopaminergiczny.

Pierwszą próbą w tym względzie było zastosowanie środka będącego agonistą metabotropowych receptorów glutaminergicznych typu 2/3. Mimo iż początkowe badania były zachęcające i zdawały się powodować po zastosowaniu preparatu LY2140023 poprawę w zakresie objawów psychotycznych, przy braku objawów pozapiramidowych i wpływie na prolaktynę (Patil i wsp., 2007), późniejsze analizy takiego działania nie potwierdziły (Fell i wsp., 2012). Kolejnym kandydatem jest pimawanseryna, będąca odwrotnym agonistą receptora serotonergicznego 5-HT_{2A}. Skuteczność pimawanseryny wykazano w psychozach w przebiegu choroby Parkinsona (Yunusa i wsp., 2023). Co do objawów psychotycznych w przebiegu schizofrenii dane są niejednoznaczne. Nasrallah i wsp. (2019) wykazali po zastosowaniu leku poprawę w zakresie objawów psychotycznych schizofrenii opornych na klozapinę. Natomiast w ostatnim badaniu ADVANCE stwierdzono poprawę w zakresie objawów deficytowych u chorych na schizofrenię, u których pimawanseryna była dodawana do leków przeciwpsychotycznych (Darwish i wsp., 2022). Należy również odnotować ostatnie próby stosowania w schizofrenii środków działających głównie na układ cholinergiczny. Chodzi tu o skojarzenie ksanomeliny, ośrodkowego agonisty receptora cholinergicznego M₁ i M₄ oraz chlorku trospium będącego obwodowym antagonistą cholinergicznym. Badania drugiej fazy wykazały korzystne działanie leku na objawy schizofrenii przy istotnych objawach ubocznych o charakterze antycholinergicznym (Brannan i wsp., 2021).

Podsumowując, po 60 latach od jej początków, koncepcja wpływu na układ dopaminergiczny jako głównego mechanizmu terapeutycznego działania leków przeciwpsychotycznych trzyma się dobrze. Natomiast poszukiwania efektu przeciwpsychotycznego poprzez wpływanie przede wszystkim na inne układy neuroprzebieżnikowe (glutaminergiczny, serotonergiczny, cholinergiczny) mające istotne znaczenie heurystyczne nie przyniosły jak dotychczas jednoznacznych efektów. ■

Author declares no conflict of interest and financial support. / Autor deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH *et al.* The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 666-679.
2. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med* 2021; 384: 717-726.

3. Bunney WE Jr. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1: 599-609.
4. Carlsson A. Biochemical and pharmacological aspects of Parkinsonism. *Acta Neurol Scand Suppl* 1972; 51: 11-42.
5. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 165-173.
6. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20: 140-144.
7. Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1999; 37: 2-6.
8. Carlsson ML, Carlsson A, Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr Med Chem* 2004; 11: 267-77.
9. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306-1315.
10. Darwish M, Bugarski-Kirola D, Passarell J, Owen J, Jaworowicz D, DeKarske D *et al.* Pimavanserin exposure-response analyses in patients with schizophrenia: results from the phase 2 ADVANCE study. *P J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 544-551.
11. Delay J, Deniker P, Harl J-M. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Méd-Psychol* 1952; 110: 112-131.
12. Divry P, Bobon J, Collard J, Pinchard A, Nois E. Etude et expérimentations cliniques du R 1625 ou halopéridol, nouveau neuroleptique et "neurodysleptique". *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1959; 59: 337-366.
13. Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y *et al.* Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282-288.
14. Fagius J, Osterman PO, Sidén A, Wiholm BE. Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 65-69.
15. Fell MJ, McKinzie DL, Monn JA, Svensson KA. Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel treatments for schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1473-1483.
16. Jaracz J, Rybakowski J. Fluwoksamina – najdłuższe stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 22: 167-175.
17. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care* 2002; 38: 157-159.
18. Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord* 2016; 191: 256-273.
19. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y *et al.* 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 329-336.
20. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res.* 2008; 172: 199-212.
21. Lee T, Seeman P. Dopamine receptors in normal and schizophrenic human brains. *Soc Neurosci* 1977; Abstr 3: 443.
22. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 488-501.
23. Meltzer HY. The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; 17: 22-29.
24. Möller HJ. Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1101-1111.
25. Nasrallah HA, Fedora R, Morton R. Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist. *Schizophr Res* 2019; 208: 217-220.
26. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV *et al.* Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007; 13: 1102-1107.
27. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 156-162.
28. Rybakowski J. Aripiprazol – lek przeciwpsychotyczny trzeciej generacji. *Ordynator Lek* 2006; 6: 16-20.
29. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
30. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord* 2018; 20: 391-392.
31. Rybakowski JK. Application of antipsychotic drugs in mood disorders. *Brain Sciences* 2023; 13: 414.
32. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-427.
33. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261: 717-719.
34. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K. Leki przeciwpsychotyczne. W: *Psychofarmakologia kliniczna*. Red. Rybakowski J. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 2022, 109-175.
35. Spiker DG, Perel JM, Hanin I, Dealy RS, Griffin SJ, Soloff PH *et al.* The pharmacological treatment of delusional depression: Part II. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 339-342.
36. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S *et al.* Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877-892.
37. Tamminga CA. Partial dopamine agonist in the treatment of psychosis. *J Neural Transm* 2002; 109: 411-420.
38. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Rissler R *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247-256.
39. Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 160: 492-494.
40. Yasuda Y, Kikuchi T, Suzuki S, Tsutsui M, Yamada K, Hiyama T. 7-[3-(4-[2,3-Dimethylphenyl]piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), a presynaptic dopamine autoreceptor agonist and postsynaptic D2 receptor antagonist. *Life Sci* 1988; 42: 1941-1954.
41. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of

- quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 150-162.
42. Yunusa I, Rashid N, Seyedin R, Paratane D, Rajagopalan K. Comparative efficacy, safety, and acceptability of pimavanserin and other atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: systematic review and network meta-analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2023 Jan 31:8919887231154933. doi: 10.1177/08919887231154933. Online ahead of print.
43. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.