

Atypowe leki przeciwpsychotyczne niezarejestrowane w Polsce

Atypical antipsychotics not authorized in Poland

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska

Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 3: 158–171

Adres do korespondencji:

dr Adam Wysokiński
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź
tel. +48 42 675 73 72, faks +48 42 675 77 29
e-mail: adam.wysokinski@gmail.com

Streszczenie

Na świecie zarejestrowanych jest ponad 20 atypowych leków przeciwpsychotycznych, z czego w Polsce dostępnych jest 10 substancji. Ostatnim, zarejestrowanym w leczeniu epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, jest asenapina. Ponadto szereg substancji jest na różnym etapie badań (przedklinicznych lub klinicznych). W pracy omówiono (w stopniu odpowiadającym znaczeniu w praktyce klinicznej danej substancji) 13 leków zarejestrowanych na świecie: iloperidon, paliperidon, lurazidon, blonanserynę, zotepinę, perospiron, klozapinę, klotiapinę, mozapraminę, karpipraminę, nemonapryd, sultopryd, remoksypryd, oraz cztery substancje będące na etapie badań: bifeprunoks, pimawanserynę, wabikaserynę i kariprazynę. W bogatym asortymencie atypowych leków przeciwpsychotycznych tylko jedna, najstarsza w tej grupie substancja – klozapina – utrzymuje swoją szczególną pozycję. Mimo że minęło ponad 40 lat od jej wprowadzenia, nadal nie dysponujemy innym lekiem o porównywalnej skuteczności. Co więcej, coraz więcej danych wskazuje, że tradycyjny podział leków przeciwpsychotycznych na klasyczne i atypowe traci rację bytu, przede wszystkim z racji braku dowodów jednoznacznie wskazujących na kliniczną przewagę tych ostatnich. Jednakże wzrastająca świadomość psychiatrów na temat zagrożeń, jakie niosą ze sobą nowe leki przeciwpsychotyczne (w szczególności w postaci powikłań metabolicznych), skłania badaczy do poszukiwania bezpieczniejszych substancji. Efektem tych poszukiwań są leki łączące korzystny profil działań klinicznych z dobrym lub co najmniej akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie pomniejsza to jednak olbrzymiej potrzeby dalszych prac nad skuteczniejszymi (szczególnie w przypadkach schizofrenii opornej na leczenie) i lepiej tolerowanymi lekami.

Słowa kluczowe: schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne.

Abstract

More than 20 atypical antipsychotics are authorized worldwide. Ten of these are authorized and available in Poland. Asenapine, registered in the treatment of manic episodes in the course of bipolar disorder, is the last atypical authorized in Poland. Moreover, several substances are being studied (in preclinical or clinical studies). Thirteen atypicals authorized outside Poland are discussed in the paper (to a degree according to their clinical significance): iloperidone, paliperidone, lurasidone, blonanserin, zotepine, perospirone, clozapramine, clotiapine, mosapramine, carpipramine, nemonapride, sultopride, remoxipride, as well as four substances being currently studied: bifeprunox, pimavanserin, vabicaserin and cariprazine. Only one, the oldest substance of this group – clozapine – maintains its special position among a vast array of atypical antipsychotic medications. Although it was discovered more than 40 years ago, we still have no other drug of comparable efficacy. Moreover, more data indicate that the traditional division of antipsychotics into first and second generation is losing its *raison d'être* – mainly due to lack of data supporting clinical superiority of the latter. However, increasing awareness of psychiatrists of the harmful effects of new antipsychotic medications (particularly in terms of metabolic complications) motivates researchers to search for safer medications. As a result, new substances combining the advantageous profile of clinical activities with a good or at least acceptable safety profile are being developed. Nevertheless, there is still a vast unmet need for more effective (particularly in treatment-refractory cases) and better tolerated antipsychotic medications.

Key words: schizophrenia, antipsychotic agents.

Wstęp

Obecnie na świecie zarejestrowanych jest ponad 20 atypowych leków przeciwpsychotycznych. W Polsce dostępnych jest 10 substancji, a ostatnim zarejestrowanym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym jest asenapina (Wysokiński i Kłoszewska 2012). Jak wskazują dotychczasowe obserwacje [m.in. wyniki badań CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (Lieberman i wsp. 2005) i EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*) (Kahn i wsp. 2008)], leki atypowe (z wyjątkiem klozapiny w przypadku schizofrenii odpornej na leczenie) nie różnią się istotnie skutecznością od leków klasycznych (Kendall 2011). Warto jednak wiedzieć, jakim armamentarium psychotropowym dysponują psychiatrzy w innych krajach, zwłaszcza że część z tych leków może w bliskiej przyszłości uzyskać rejestrację Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMEA) i tym samym pojawić się w Polsce.

W niniejszej publikacji dokonano przeglądu i omówienia (w stopniu odpowiadającym znaczeniu danej substancji w praktyce klinicznej) mechanizmów działania, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 13 substancji zarejestrowanych na świecie (iloperidon, paliperidon, lurazidon, blonanseryna, zotepina, perospiron, klokapramina, klotiapina, mozapramina, karpipramina, nemonapryd, sultopryd, remoksypryd). W pierwszej kolejności omówiono leki najlepiej przebadane, następnie pokrótce przedstawiono substancje będące przedmiotem mniej licznych badań, a na koniec przedstawiono cztery substancje będące na etapie badań (bifeprunoks, pimawanseryna, wabikaseryna i kariprazyna).

Leki zarejestrowane na świecie

Iloperidon

Iloperidon (*Fanapt*, *Fanapta*, *Zomaril*) jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym zarejestrowanym m.in. w Stanach Zjednoczonych w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii u dorosłych. Lek ten został opracowany ponad 20 lat temu w firmie Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, a aktualnym właścicielem praw do jego sprzedaży jest firma Novartis. Iloperidon jest pochodną benzizoksazolu (podobnie jak risperidon). Profil farmakologiczny obejmuje antagonistyczne działanie wobec receptorów dopaminowych D_2 ($K_i = 21,4$ nM), D_3 ($K_i = 8,6$ nM), serotoninowych 5-HT_{1A}

($K_i = 93,1$ nM), 5-HT_{2A} ($K_i = 5,6$ nM), 5-HT₆, 5-HT₇ oraz α_1 - α_2C -adrenergicznych (Kalkman i wsp. 2001, 2003). Najsilniej blokuje receptory D_3 , najsłabiej zaś 5-HT₆ ($K_i = 89,1$ nM). Iloperidon jest również słabym antagonistą receptorów D_1 oraz histaminowych H_1 i nie wykazuje aktywności antycholinergicznej.

Lek ten dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a pokarm nie wpływa na jego biodostępność (Szewczak i wsp. 1995). Metabolizm iloperidonu zachodzi w wątrobie (nie wydolność tego narządu jest względnym przeciwwskazaniem do jego stosowania) przy udziale cytochromu (CYP) P450 2D6. Izoenzym CYP 3A4 również odgrywa rolę w metabolizmie leku, gdyż u osób przyjmujących inhibitory któregoś z tych dwóch izoenzymów stężenie iloperidonu we krwi zwiększa się 2-krotnie (Citrome 2011a). Jeden z dwóch metabolitów iloperidonu (P88-8991) ma profil receptorowy podobny do substancji macierzystej i być może przyczynia się do jego aktywności przeciwpsychotycznej (Subramanian i Kalkman 2002). Dawka dobową (podawana w dwóch dawkach podzielonych) wynosi 12–24 mg, należy ją osiągać stopniowo, powoli zwiększając dawkę leku (w związku z ryzykiem wystąpienia hipotonii ortostatycznej). Trwają prace nad opracowaniem postaci *dépôt* iloperidonu.

Skuteczność iloperidonu potwierdzono w programie badań klinicznych ZEUS (*Zomaril/Iloperidone Efficacy, Utility & Safety*), w którym uczestniczyło ponad 3000 pacjentów. W leczeniu zaostrzenia schizofrenii ($n = 593$) iloperidon był równie skuteczny jak zyprazydon, lepiej tolerowany w zakresie polekowej sedacji i objawów pozapiramidowych, częściej jednak powodował przyrost masy ciała (Cutler i wsp. 2008). W trzech badaniach klinicznych III fazy z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby ($n = 1943$), porównano iloperidon z haloperidolem, risperidonom oraz placebo, potwierdzając jego skuteczność i bezpieczeństwo (szczególnie w zakresie objawów pozapiramidowych) w leczeniu schizofrenii (Potkin i wsp. 2008). Analiza *post hoc* danych z czterech badań klinicznych III fazy ($n = 2401$), w których skuteczność iloperidonu oceniono względem risperidonu, haloperidolu, zyprazydonu i placebo, potwierdziła skuteczność iloperidonu w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych (Citrome i wsp. 2012). Potwierdzono również długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo iloperidonu w trzech prospektywnych badaniach ($n = 1664$) w porów-

naniu z haloperidolem (względem którego nie różnił się w zakresie czasu do nawrotu psychozy) (Kane i wsp. 2008).

Na skuteczność iloperidonu wpływa sześć polimorfizmów typu pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP): rs9643483, rs875326, rs2513265, rs7837682, rs4528226 oraz rs11851892 (Scott 2009). Analiza całego genomu metodą GWAS (*genome-wide association study*) potwierdziła, że ze skutecznością iloperidonu związane były polimorfizmy następujących genów: *NPAS3*, *XKR4*, *TNR*, *GRIA4*, *GFRA2* oraz *NUDT9P1* (Lavedan i wsp. 2009). Skuteczność iloperidonu jest również większa u nosicieli wariantu G/G polimorfizmu rs1800169 genu rzęskowego czynnika neurotroficznego (*ciliary neurotrophic factor* – CNTF) (Lavedan i wsp. 2008). Ponadto sześć polimorfizmów (m.in. genów *PALLD*, *BRUNOL4*, *NRG3*, *CERKL* oraz *SLCO3A1*) było związanych z wpływem iloperidonu na wydłużenie odstępu QTc (Volpi i wsp. 2009). Wyniki badań farmakogenetycznych pozwolą być może na optymalny dobór skutecznego i bezpiecznego leczenia dla części chorych na schizofrenię.

Iloperidon charakteryzuje się dość korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są senność, suchość w ustach i objawy dyspeptyczne. W przypadku szybkiego zwiększania dawki leku mogą wystąpić zawroty głowy i ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, co wynika z jego wpływu na receptory α -adrenergiczne (Citrome 2010). Iloperidon może wydłużać odstęp QTc, jednakże w trakcie badań klinicznych nie odnotowano poważnych zaburzeń rytmu lub zgonu z ich powodu. U osób z genotypem AA polimorfizmu 1846G>A genu *CYP2D6* wydłużenie odstępu QTc może być ponad dwukrotnie większe w porównaniu z nosicielami wariantów GG lub GA (Wolfgang i Polymeropoulos 2007). Wpływ iloperidonu na masę ciała jest porównywalny z obserwowanym dla risperidonu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono zmian w zakresie profilu lipidowego, stężenia glukozy na czczo oraz stężenia prolaktyny (Weiden i wsp. 2008). Ponadto objawy pozapiramidowe występowały z częstością porównywalną z placebo (Kane i wsp. 2008).

Paliperidon

Paliperidon (*Invega*) jest, podobnie jak risperidon, pochodną benzizoksazolu. Paliperidon jako jedyny z omawianych tu leków jest dostępny w postaci *dépôt* (w postaci palmitynianu pali-

peridonu – *Invega Sustenna*, w Europie sprzedawany pod nazwą *Xeplion*). W Stanach Zjednoczonych paliperidon jest zarejestrowany w fazie ostrej i leczeniu podtrzymującym schizofrenii oraz w leczeniu w fazie ostrej zaburzeń schizofrenicznych. W Europie rejestracja obejmuje tylko leczenie schizofrenii. Lek nie jest zarejestrowany do leczenia dzieci i młodzieży. Paliperidon (9-hydroksyrisperidon) jest głównym metabolitem risperidonu i w związku z tym nie różni się od niego profilem receptorowym oraz mechanizmami działania. Jest on antagonistą receptorów D_2 ($K_i = 0,22\text{--}0,25$ nM) oraz 5-HT_{2A} ($K_i = 4,6$ nM), α_1 - i α_2 -adrenergicznych oraz H_1 . Paliperidon nie wykazuje powinowactwa wobec receptorów β -adrenergicznych i muskarynowych (Chwieduk i Keating 2010).

Doustnie paliperidon jest stosowany w postaci o kontrolowanym osmotycznie przedłużonym uwalnianiu (*extended release* – ER), dostępnej w dawkach 1,5, 3, 6, i 9 mg. U osób z prawidłową czynnością nerek dawka początkowa paliperidonu ER wynosi 6 mg/dobę, a dawka maksymalna 12 mg/dobę. Palmitynian paliperidonu jest dostępny w postaci podawanych co 28 dni iniekcji domięśniowych w dawkach 25, 50, 75, 100 oraz 150 mg (w Europie nie jest dostępna dawka 25 mg). Dawka 75 mg/miesiąc odpowiada podawanej drogą doustną dawce dobowej 6 mg paliperidonu lub 2–3 mg risperidonu. Paliperidon jest metabolizowany za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4 (jednoczesne stosowanie karbamazepiny może zmniejszać stężenie paliperidonu do 70%) oraz CYP 2D6 (ryzyko wystąpienia interakcji m.in. z fluoksetyną, będącą jego inhibitorem) i usuwany jest głównie z moczem.

Ocena efektów leczenia paliperidonem była przedmiotem licznych badań klinicznych. W porównaniu z kwetiapiną (600 lub 800 mg/dobę), paliperidon ER (9 lub 12 mg/dobę) powodował szybszą i większą poprawę kliniczną u pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii (Canuso i wsp. 2009). Oba leki nie różniły się istotnie częstością występowania działań niepożądanych. Emsley i wsp. (2008) wykazali, że długotrwałe (52 tygodnie) leczenie paliperidonem ER pozwalało na utrzymanie poprawy w zakresie objawów i funkcjonowania. Co ciekawe, w trakcie rocznej obserwacji nie odnotowano zmiany stężenia glukozy, insuliny i lipidów. Opublikowana przez Turkoz i wsp. (2011) analiza sześciu badań klinicznych paliperidonu ER wskazuje, że w dawkach 6–12 mg/dobę lek ten może być skuteczniejszy od risperidonu w dawce 2–4 mg/dobę i równie skuteczny jak

risperidon w dawce 4–6 mg/dobę. Huang i wsp. (2012) wykazali, że paliperidon, obok poprawy objawowej, może poprawiać funkcjonowanie pacjentów ze schizofrenią. Funkcjonowanie oceniono za pomocą skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (*Personal and Social Performance – PSP*). Krótkotrwałe, 12-tygodniowe, leczenie paliperidonom ER w dawce 3–12 mg/dobę było związane z istotną poprawą funkcjonowania. Skuteczność palmitynianu paliperidonu w leczeniu schizofrenii wykazano w 9-tygodniowym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i z kontrolą placebo, w którym oceniono dwie dawki leku – 50 mg i 100 mg (Kramer i wsp. 2008). Obie dawki przewyższyły skutecznością placebo w zakresie redukcji w punktacji skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) – również w podskalach objawów pozytywnych i negatywnych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną (redukcja w skali PANSS o $\geq 30\%$), był niemal trzykrotnie większy (33,3% i 36,8%, odpowiednio dla dawek 50 mg i 100 mg) w porównaniu z placebo (13,6%). Potwierdzono również skuteczność długoterminowego (52-tygodniowego) leczenia palmitynianem paliperidonu (Gopal i wsp. 2011). Singh i wsp. (2011) ocenili skuteczność i bezpieczeństwo paliperidonu u młodzieży ze schizofrenią. W tym 6-tygodniowym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i z kontrolą placebo paliperidon w dawkach 1,5–12 mg/dobę był dobrze tolerowany, a przewagę kliniczną stwierdzono dla dawek od 3 do 12 mg/dobę. Autorzy uważają, że w tej grupie wiekowej (12–17 lat) lek nie wymaga dawkowania w przeliczeniu na kilogram masy ciała.

W trakcie krótko- i długoterminowych badań klinicznych paliperidon był zasadniczo dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem paliperidonu są objawy pozapiramidowe (szczególnie dla dawki 100 mg), hipotonia ortostyczna (występująca u ok. 10% pacjentów otrzymujących paliperidon). Innymi objawami obserwowanymi u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących paliperidon były: bóle głowy, bezsenność, uczucie lęku, tachykardia, pobudzenie, zawroty głowy oraz senność (Meltzer i wsp. 2008a). Przewlekłe leczenie najwyższą zarejestrowaną dawką palmitynianu paliperidonu (150 mg co 4 tygodnie) było bezpieczne i dobrze tolerowane (Coppola i wsp. 2012). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardła, bezsenność, bóle w miejscu iniekcji, bóle głowy i tachykardia. Najczęstszymi objawami pozapiramidowymi były akatyzja i drżenie. Bezpieczeństwo metaboliczne leczenia paliperidonom jest zbliżone dla obserwowanego dla risperidonu. Średni przyrost masy ciała w trakcie badania wynosił $2,5 \pm 5,41$ kg. Zwiększenie stężenia prolaktyny w trakcie leczenia paliperidonom ER w dawce 12 mg/dobę jest zbliżone do obserwowanego podczas stosowania risperidonu w dawce 4 mg/dobę (Berwaerts i wsp. 2010). Nie stwierdzono, aby paliperidon w istotnym stopniu wydłużał odstępn QTc.

Dostępne są dowody wskazujące na skuteczność paliperidonu w leczeniu zaburzeń schizofrenicznych (Canuso i wsp. 2010). Wykazano również korzystny efekt zastosowania paliperidonu w leczeniu ostrej manii i epizodu mieszanego (Vieta i wsp. 2010) oraz w leczeniu podtrzymującym choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) (Berwaerts i wsp. 2012). Podobnie jak w przypadku risperidonu, paliperidon może być skuteczny w zakresie redukcji impulsywności, np. w przebiegu zaburzeń zachowania lub u pacjentów z zaburzeniami osobowości typu *borderline* (Bellino i wsp. 2011). Brakuje danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tych wskazaniach u dzieci.

Lurazidon

Lurazidon (*Latuda*) jest pochodną benzoizotiazolu, opracowaną przez japońską firmę Dainippon Sumitomo Pharma. Od 2010 r. lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w leczeniu schizofrenii u dorosłych (trwa rejestracja w leczeniu podtrzymującym schizofrenii oraz w leczeniu ChAD). Lurazidon jest antagonistą receptorów D_2 ($K_i = 0,99$ nM), $5-HT_{2A}$ ($K_i = 0,47$ nM), $5-HT_7$ ($K_i = 0,49$ nM) oraz α_{2C} ($K_i = 10,8$ nM) oraz agonistą $5-HT_{1A}$ ($K_i = 6,75$ nM), nie wykazuje natomiast istotnej aktywności wewnętrznej wobec receptorów $5-HT_{2C}$, α_1 , H1 oraz muskarynowych (Ishiyama i wsp. 2007). Sugeruje to korzystny profil działań niepożądanych (brak ortostatycznych spadków ciśnienia, sedacji, przyrostu masy ciała oraz wpływu na sprawność funkcji poznawczych). Lurazidon jest najsilniejszym spośród atypowych leków przeciwpsychotycznych antagonistą receptora $5-HT_7$, co w świetle doniesień o roli tego receptora w regulacji nastroju oraz mechanizmach pamięci (Hedlund i Sutcliffe 2004) może wskazywać na korzystny wpływ leku na objawy afektywne i kognitywne.

Lurazidon podawany jest drogą doustną, raz na dobę, w dawce 40–80 mg. Docelowe dawkowanie leku osiąga się bez konieczności stopniowego podnoszenia dawki. Pokarm powoduje 3-krotne zwiększenie pola krzywej zależności stężenia od dawki, dlatego też zaleca się przyjmowanie leku wraz z posiłkiem o kaloryczności ≥ 350 kalorii (Ishibashi i wsp. 2010). Metabolizm leku zachodzi w wątrobie, przy udziale izoenzymu CYP 3A4 (w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów tego izoenzymu, dawka lurazidonu nie powinna przekraczać 40 mg/dobę).

Skuteczność lurazidonu potwierdzono w kilku badaniach klinicznych. Jedno z badań fazy II nie wykazało przewagi klinicznej lurazidonu oraz aktywnego komparatora (haloperidolu) nad placebo (Citrome 2011b). W wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy skuteczność lurazidonu oceniano w porównaniu z olanzapiną. W badaniu tym uczestniczyło 478 hospitalizowanych pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii, dawka lurazidonu wynosiła 40 mg lub 120 mg/dobę, dawka olanzapiny – 15 mg/dobę. Oba leki różniły się istotnie od placebo w zakresie punktacji w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych skali PANSS oraz skali CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale-Severity*). Jednakże tylko w podgrupie otrzymującej olanzapinę odsetek osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie (20-procentowa poprawa w punktacji PANSS), różnił się istotnie od odsetka osób, którym podano placebo (Meltzer i wsp. 2011). Przewagę nad placebo w tym zakresie wykazano w dwóch wcześniejszych badaniach II fazy (jednak tylko dla dawek 80 mg i 120 mg/dobę) (Citrome 2011b; Nakamura i wsp. 2009). Porównanie wpływu lurazidonu i zyprazidonu na objawy psychopatologiczne oraz sprawność funkcji poznawczych [ocenianą przy użyciu baterii testów *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), *Consensus Cognitive Battery* (MCCB) oraz *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCoRS)] wykazało zbliżoną skuteczność kliniczną obu leków, większą poprawę względem wartości wyjściowych w testach MCCB oraz SCoRS w podgrupie otrzymującej lurazidon (Harvey i wsp. 2011). Skuteczność długoterminową oceniono w porównaniu z olanzapiną [otwarta kontynuacja badania Meltzer i wsp. (2011)] lub risperidonem, potwierdzając utrzymującą się poprawę kliniczną.

Badania kliniczne potwierdziły korzystny profil działań niepożądanych lurazidonu, szcze-

gólnie w zakresie jego wpływu na parametry metaboliczne (Kane 2011). Przyrost masy ciała nie przekraczał 1 kg w badaniach krótkoterminowych. W dłużej trwających próbach obserwowano niewielki (poniżej 1 kg) spadek masy ciała. Średnie stężenie cholesterolu, frakcji LDL cholesterolu oraz triglicerydów nieznacznie się zmniejszyło. Obserwowano minimalny wpływ leku na glikemię na czczo. Nawet w dawce 600 mg/dobę nie odnotowano wpływu na długość odcinka QTc. Lurazidon może w niewielkim stopniu powodować zwiększenie stężenia prolaktyny (szczególnie u kobiet), chociaż w badaniach długoterminowych obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia prolaktyny (Kane 2011). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi lurazidonu są senność i akatyzyja, występujące odpowiednio u $\sim 22\%$ i $\sim 15\%$ pacjentów.

Blonanseryna

Blonanseryna (*Lonasen*) jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (Ohno i wsp. 2010) zarejestrowanym w Japonii i Korei w leczeniu schizofrenii (Deeks i Keating 2010). Profil receptorowy blonanseryny obejmuje antagonizm wobec receptorów 5-HT₂ ($K_i = 3,98$ nM) oraz D₂ ($K_i = 14,8$ nM). Blonanseryna w niewielkim stopniu blokuje receptory α_1 -adrenergiczne ($K_i = 56,3$ nM) i wykazuje niewielkie powinowactwo wobec receptora sigma ($IC_{50} = 286$ nM). Nie wywiera wpływu na receptory 5-HT₁, 5-HT₃, D₁, α_2 -adrenergiczne, β -adrenergiczne, H1, mACh; jest ponadto słabym inhibitorem transportera monoamin (Oka i wsp. 1993). Blonanseryna powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy i noradrenaliny, ale nie serotoniny kwasu γ -aminomasłowego (*γ -aminobutyric acid* – GABA) ani glutaminianu w korze przedczołowej (Ohoyama i wsp. 2011).

Wyniki trzech badań klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby potwierdziły skuteczność blonanseryny w leczeniu schizofrenii (Miura 2008; Murasaki 2007; Yang i wsp. 2010). Po zakończeniu 8-tygodniowego leczenia wpływ na objawy pozytywne był porównywalny z obserwowanym dla haloperidolu oraz risperidonu, natomiast skuteczność w zakresie łagodzenia objawów negatywnych była większa w porównaniu z haloperidolem. Skuteczność dawek 5 mg i 10 mg/dobę wobec objawów negatywnych schizofrenii potwierdzili Garcia i wsp. (2009) we względnie dużym ($n = 307$) bada-

niu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym blonanserynę z haloperidolem i placebo w fazie ostrej leczenia schizofrenii. Potwierdzono również korzystny wpływ 8-tygodniowego leczenia blonanseryną na sprawność pamięci werbalnej, koncentrację uwagi oraz szybkość przetwarzania informacji u 26 pacjentów ze schizofrenią (Miyake i wsp. 2008). Tenjin i wsp. (2012) ocenili wpływ leczenia blonanseryną na funkcje poznawcze u 24 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, dotychczas nieleczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Funkcjonowanie poznawcze oceniono dwukrotnie przy użyciu baterii testów BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*). Po 8 tygodniach leczenia blonanseryną w dawce 2–24 mg/dobę stwierdzono istotną poprawę w zakresie dwóch (*Letter Fluency* i *Tower of London*) spośród 7 testów wchodzących w skład BACS.

Tolerancja blonanseryny jest dobra (Deeks i Keating 2010). Mimo iż profil najczęstszych działań niepożądanych obejmuje przede wszystkim objawy pozapiramidowe i hiperprolaktynemię, to częstość występowania tych objawów jest mniejsza niż w wypadku haloperidolu i risperidonu. Zastosowanie niewielkich dawek aripiprazolu może zmniejszać hiperprolaktynemię indukowaną blonanseryną (Ishitobi i wsp. 2010), natomiast w leczeniu akatyzy wywołanej przez blonanserynę skuteczna może być fluoksamina (Furuse i Hashimoto 2010).

Oprócz leczenia schizofrenii, skuteczne zastosowanie blonanseryny opisano w terapii węchowego zespołu odnoszącego (*olfactory reference syndrome* – ORS) (Takekita i wsp. 2011), depresji odpornej na leczenie (Kumagai i Ichimiya 2009) oraz majaczenia (Kato i wsp. 2011). Blonanseryna okazała się nieskuteczna u pacjentów z opornymi na wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne objawami psychologicznymi i behawioralnymi otępienia (*behavioural and psychological symptoms of dementia* – BPSD) w przebiegu choroby Alzheimera (Hamuro i Saito 2010).

Zotepina

Zotepina (*Nipolept*), pochodna dibenzotiazepiny o budowie trójcyklicznej, jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, opracowanym przez niemiecki koncern farmaceutyczny Knoll Pharmaceuticals. W leczeniu schizofrenii lek ten stosuje się od 1982 r. w Japonii, a od 1990 r. jest on dostępny również w Niemczech. Profil receptorowy zotepiny obejmuje antagonizm wobec receptorów D_2 ($K_d = 8$ nM), $5-HT_{2A}$

($K_d = 2,6$ nM), $5-HT_{2C}$ ($K_d = 3,2$ nM), M ($K_d = 330$ nM), $\alpha 1$ ($K_d = 7,3$ nM) (Richelson i Souder 2000). Zotepina jest również antagonistą receptorów D_1 , $5-HT_6$ oraz $5-HT_7$. Ponadto jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (szczególnie jej metabolit powstający na drodze *N*-demetylacji – norzotepina), z czym może być związane jej działanie przeciwdepresyjne, skuteczność wobec objawów negatywnych schizofrenii oraz niski potencjał wywoływania objawów pozapiramidowych (Shobo i wsp. 2010). Co ciekawe, wpływ zotepiny na neuroprzebieżność dopaminową jest zależny od dawki – małe dawki powodują zwiększenie aktywności dopaminowej (m.in. hamując sekrecję prolaktyny). Dawkowanie zotepiny rozpoczyna się 75–150 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych. Najczęściej stosowaną dawką jest 150 mg/dobę, a dawka maksymalna wynosi 300 mg/dobę.

Badania kliniczne potwierdziły, że skuteczność zotepiny jest porównywalna z innymi klasycznymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Cooper i wsp. (2000) porównali zotepinę z chlorpromazyną u 158 pacjentów ze schizofrenią. Trwające 8 tygodni badanie wykazało porównywalną skuteczność obu leków, przy lepszej tolerancji leczenia zotepiną (zwłaszcza w zakresie objawów pozapiramidowych). W porównaniu z haloperidolem, zotepina okazała się równie skuteczna w zakresie redukcji objawów pozytywnych i bardziej skuteczna w odniesieniu do objawów negatywnych (Petit i wsp. 1996). Kasper i wsp. (2001) wykazali jej skuteczność w leczeniu ostrych epizodów schizofrenicznych u pacjentów hospitalizowanych. U 108 osób podczas trwającej 42 dni obserwacji podawano zotepinę w dawce 50–450 mg/dobę. Leczenie było dobrze tolerowane i łagodziło zarówno objawy pozytywne, jak i negatywne. Stwierdzono również pewną skuteczność zotepiny w terapii schizofrenii odpornej na leczenie, szczególnie w przypadkach schizofrenii katatonicznej, o wczesnym początku i krótkim czasie trwania, oraz w przypadku ostrych zaostrzeń (Harada i wsp. 1991). Meyer-Lindenberg i wsp. (1997) obserwowali poprawę funkcji poznawczych (ocenianych za pomocą komputerowego testu labiryntów o wzrastającym poziomie trudności) podczas leczenia zotepiną i klozapiną. Möller i wsp. (2004) nie wykazali, aby zotepina była skuteczniejsza od placebo w leczeniu schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi (prawdopodobnie z powodu małych dawek zotepiny zastosowanych w tym badaniu – średnia dawka zotepiny

wynosiła 131 ± 49 mg/dobę). Wyniki analizy Cochrane z 2010 r. potwierdzają skuteczność przeciwpsychotyczną zotepiny (Fenton i wsp. 2000). Istnieją również doniesienia o przeciwmaniakalnych właściwościach zotepiny (Chan i wsp. 2010) oraz o skuteczności tego leku wobec BPSD (Rainer i wsp. 2004).

Najczęstszym działaniem niepożądanym zotepiny jest przyrost masy ciała [na poziomie obserwowanym dla olanzapiny i przewyższającym stwierdzany podczas leczenia kłozapiną lub kwetiapiną (Wetterling 2001)], występujący u ok. 1/3 pacjentów (Palmgren i wsp. 1997). Drugim najczęściej występującym objawem ubocznym jest senność. Ponadto zotepina może wywoływać akatyzię i inne objawy pozapiramidowe (rzadziej w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi), hiperprolaktynemię, spadki ciśnienia, zaparcia, osłabienie oraz suchość w ustach. W dużych dawkach zotepina może obniżyć próg drgawkowy (Hori i wsp. 1992).

Perospiron

Perospiron (*Lullan*) jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym z grupy azapironów. W 2001 r. lek ten został wprowadzony na rynek japoński przez koncern farmaceutyczny Dainippon Sumitomo Pharma. Lek ten jest zarejestrowany w Japonii w leczeniu schizofrenii oraz manii w przebiegu ChAD (de Paulis 2002). Profil receptorowy perospironu przypomina profil risperidonu i obejmuje przede wszystkim silne działanie antagonistyczne wobec receptorów 5-HT_2 i D_2 ($K_i = 0,61$ i $1,4$ nM) oraz agonistyczne wobec receptora 5-HT_{1A} ($K_i = 2,9$ nM), a także umiarkowane powinowactwo wobec receptorów α_1 i D_1 ($K_i = 17$ i 41 nM). Ponadto perospiron posiada nieistotne klinicznie powinowactwo względem receptorów α_2 , opioidowych, glutaminianowych oraz GABA_A (Kato i wsp. 1990). Szereg badań wskazuje, że defekt receptora 5-HT_{1A} może leżeć u podłoża deficytów poznawczych w schizofrenii, natomiast agonistyczne działanie atypowych leków przeciwpsychotycznych [w tym perospironu (Hagiwara i wsp. 2008)] wobec tego receptora może się przekładać na ich korzystny wpływ w tym zakresie (Meltzer i Sumiyoshi 2008). Wydaje się, że mimo zbliżonego do risperidonu profilu receptorowego perospiron nie wpływa na stężenie prolaktyny (Togo i wsp. 2003). Głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie perospironu jest CYP 3A4, w mniejszym stopniu w procesie tym

uczestniczą izoenzymy CYP 2C8 i CYP 2D6 (Kitamura i wsp. 2005).

W trwającym 12 tygodni wielośrodowym badaniu z randomizacją, porównującym perospiron z risperidonem ($n = 66$), wykazano równoważność obu leków w zakresie poprawy w całkowitej punktacji w skali PANSS oraz poszczególnych podskalach (Okugawa i wsp. 2009). Tolerancja leczenia w obydwu podgrupach była zbliżona. Podobnie jak w wypadku risperidonu, skuteczność kliniczna perospironu może być uwarunkowana wariantem polimorfizmu rs1800955 genu receptora dopaminowego D_4 (DRD_4) (Tsutsumi i wsp. 2009). W badaniu z udziałem 145 pacjentów ze schizofrenią perospiron stosowany w dawce 8–48 mg/dobę był skuteczniejszy od haloperidolu (w dawce 2–12 mg/dobę) w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych i ogólnych schizofrenii (Onrust i McClellan 2001). W innym badaniu, w porównaniu z haloperidolem, perospiron okazał się równie skuteczny wobec objawów pozytywnych, przewyższa go w zakresie wpływu na objawy negatywne i ma mniejszy potencjał wywoływania objawów pozapiramidowych (Ohno 2000). Wykazano, że po zmianie leczenia na perospiron obserwowano istotną poprawę sprawności pamięci werbalnej, co może wynikać z agonistycznego wpływu wobec receptora 5-HT_{1A} (Araki i wsp. 2006). Perospiron okazał się również skuteczny w zakresie objawów klinicznych oraz wpływu na poprawę funkcji poznawczych co arypiprazol po zmianie leczenia z klasycznego leku przeciwpsychotycznego (Suzuki i wsp. 2011).

Opisano skuteczność perospironu w leczeniu majaczenia (Takeuchi i wsp. 2007), zachowań agresywnych w przebiegu otępienia (Sato i wsp. 2006) oraz depresji odpornej na leczenie (Sato i wsp. 2009). Ponadto dostępne są opisy pojedynczych przypadków skutecznego zastosowania perospironu w leczeniu choroby Huntingtona, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych opornych na leczenie oraz korzystnego wpływu tego leku na masę ciała i glikemię na czczo u pacjentów ze schizofrenią. W badaniach na zwierzętach opisano przeciwlękowe działanie perospironu (Sakamoto i wsp. 1998).

Klokapramina

Klokapramina (*Clofekton*), zarejestrowana w Japonii od 1974 r. przeciwpsychotyczna pochodna dibenzoazepiny (Kurihara i wsp. 1982), jest antagonistą receptorów D_2 , 5-HT_{2A} oraz α_1 i α_2 . Wykazuje również powinowactwo

wobec receptora opioidowego σ (Morio i wsp. 1994). Powinowactwo klokapraminy wobec receptora 5-HT_{2A} jest większe niż wobec receptora D₂, co wskazuje na jej przynależność do klasy atypowych leków przeciwpsychotycznych (Sumiyoshi i wsp. 1995). Wartość wskaźnika atypowości określanego na podstawie stosunku reaktywności Fos-LI (*Fos-like*) w jądrze półleżącym względem prążkowiec grzbietowo-bocznych szczura (Oka i wsp. 2004) potwierdza atypowość klokapraminy.

Skuteczność przeciwpsychotyczną omawianego leku potwierdzono w kilku małych badaniach klinicznych. W sposób skrzyżowany porównano klokapraminę z haloperidolem u 26 pacjentów z przewlekłą schizofrenią (każdy z leków stosowano przez 14 tygodni) (Yamagami 1985). Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności, wykazano natomiast przewagę klokapraminy w zakresie spowolnienia psychoruchowego, alogii oraz zaburzeń myślenia. Ponadto tolerancja klokapraminy była lepsza od haloperidolu. Z kolei w porównaniu z sulpirydem, 8-tygodniowe badanie z udziałem 52 hospitalizowanych pacjentów z przewlekłą schizofrenią wykazało przewagę klokapraminy w zakresie zarówno objawów pozytywnych (urojenia, omamy), jak i negatywnych (izolacja lub wycofanie społeczne), jednakże jej tolerancja była gorsza (Yamagami i wsp. 1988). Skuteczność klokapraminy w zakresie łagodzenia objawów pozytywnych i negatywnych była mniejsza w porównaniu z tymiperonem, zarejestrowaną w Japonii pochodną butyrofenonu (Nakazawa i wsp. 1983).

Inne

Klotiapina (*Entumine*), pochodna dibenzazepiny, to strukturalny analog kwetiapiny zarejestrowany w kilku krajach europejskich i afrykańskich oraz na Tajwanie. Przegląd systematyczny Cochrane wykazał, że skuteczność klotiapiny jest porównywalna ze skutecznością chlorpromazyny, perfenazyny oraz trifluoroperazyny. W porównaniu z lorazepamem klotiapina nie przynosiła dodatkowej poprawy w zakresie złagodzenia pobudzenia/agresji u pacjentów leczonych haloperidolem (Carpenter i Berk 2001). Podkreśla się brak dostępnych badań klotiapiny z użyciem placebo jako komparatora.

Mozapramina (*Cremin*) jest zarejestrowanym w Japonii atypowym lekiem przeciwpsychotycznym o silnych właściwościach antagonistycznych wobec receptorów dopaminowych

D₂, D₃ i D₄ i umiarkowanym powinowactwie względem receptora 5-HT_{2A} (Futamura i wsp. 1996). Wstępne wyniki wskazują, że skuteczność mozapraminy może być porównywalna ze skutecznością risperidonu (Takahashi i wsp. 1999).

Karpipramina (*Prazinil*, *Defekton*) ma szczególną strukturę chemiczną – to pochodna butyrofenonu o budowie trójcyklicznej. Substancja ta została zarejestrowana we Francji i Japonii w leczeniu schizofrenii i zaburzeń lękowych. Deniker podkreślał silne właściwości aktywizujące karpipraminy oraz skuteczność w leczeniu hebefrenicznej postaci schizofrenii (Deniker i wsp. 1977).

Nemonapryd (*Emilace*) jest pochodną benzamidu zarejestrowaną od 1991 r. w Japonii w leczeniu schizofrenii (Satoh i wsp. 1997). Podobnie jak inne leki z tej grupy chemicznej (głównie sulpiryd, amisulpryd) jest antagonistą receptorów D₂, D₃ i D₄, silnie blokuje również receptory 5-HT_{1A}. Wykazuje także powinowactwo wobec receptora opioidowego σ (Ishiwata i Senda 1999).

Sultopryd (*Barnetil*, *Barnotil*, *Topral*) jest również pochodną benzamidu, zarejestrowaną w leczeniu schizofrenii w Japonii, Hongkongu i Europie. Sultopryd jest antagonistą receptorów D₂ i D₂ (Burstein i wsp. 2005). Podobnie jak sulpiryd i amisulpryd, sultopryd jest antagonistą receptorów dla kwasu γ -hydroksymasłowego (*γ -hydroxybutyric acid* – GHB), co może być dodatkowym mechanizmem ich działania przeciwpsychotycznego (Maitre i wsp. 1994).

Remoksypryd (*Roxiam*), pochodna benzamidu, to selektywny antagonist receptorów D₂ oraz D₃, wykazujący również powinowactwo wobec receptorów opioidowych σ . W 1993 r. lek ten został wycofany z powodu mielotoksyczności (niedokrwistość aplastyczna występująca z częstością 1/10 000 pacjentów).

Leki w trakcie badań klinicznych

Bifeprunoks

Bifeprunoks (DU-127,090), opracowany przez Solvay Pharmaceuticals, jest (wraz z aripirazolem) przedstawicielem nowej grupy leków przeciwpsychotycznych będących częściowymi agonistami receptorów dopaminowych D₂ i D₃ (Dahan i wsp. 2009). Badania kliniczne bifeprunoksu były prowadzone wspólnie z firmami Lundbeck (w Europie) i Wyeth (w Stanach Zjednoczonych). W 2009 r. firmy te ogłosiły, że ze względu na niezadowalające

wyniki badania klinicznego III fazy i wcześniejsze odrzucenie wniosku rejestracyjnego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), dalsze badania kliniczne nad bifeprunoksem zostają wstrzymane. Ze względu na obiecujące właściwości farmakologiczne, lek ten nadal jest przedmiotem (nielicznych) badań *in vivo*, *in vitro* i w modelach komputerowych.

Bifeprunoks posiada wyjątkowy profil receptorowy i mechanizm działania. Jest on częściowym agonistą receptorów D_2 ($K_i = 3,2$ nM), D_4 ($K_i = 1,6$ nM), $5-HT_{1A}$ ($K_i = 10,0$ nM) oraz antagonistą receptora D_3 ($K_i = 0,6$ nM), nie wywiera natomiast wpływu na receptory $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, noradrenergiczne, muskarynowe i histaminowe (Bishara i Taylor 2008). Wyniki badań klinicznych bifeprunoksu są zróżnicowane. Sześciotygodniowe, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo i risperidonem, autorstwa Caseya i wsp. (2008) wykazało przewagę dawki 20 mg/dobę nad placebo w zakresie poprawy w punktacji ogólnej skali PANSS oraz podskal objawów pozytywnych i negatywnych. Dawki mniejsze od 20 mg/dobę nie różniły się względem placebo. W podobnym badaniu Rapaport i wsp. (2006) wykazali, że bifeprunoks w dawce 30 mg/dobę był skuteczniejszy od placebo, jednakże nie wykazano przewagi dla dawki 40 mg/dobę. Barbato i wsp. (2006) nie stwierdzili przewagi dawek 20 mg i 30 mg/dobę w porównaniu z placebo, co natomiast odnotowano w podgrupie otrzymującej olanzapinę w dawce 15 mg/dobę. Skuteczność bifeprunoksu w leczeniu podtrzymującym została zbadana przez Bourin i wsp. Autorzy ci wykazali, że dawki 20 mg i 30 mg/dobę przewyższały placebo w zakresie czasu do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, zdefiniowanego jako utrzymująca się przez co najmniej dwa kolejne dni punktacja ≥ 5 punktów w skali *Clinical Global Impression (CGI)-Improvement* lub ≥ 5 punktów dla itemów P7 (wrogość) i/lub G8 (brak współpracy) w skali PANSS lub wzrost punktacji całkowitej w skali PANSS o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej (Bourin i wsp. 2006). Jednakże odsetek pacjentów otrzymujących bifeprunoks, u których doszło do pogorszenia w czasie 6-miesięcznej obserwacji, wynosił ok. 40%.

Bezpieczeństwo bifeprunoksu oceniano jako bardzo dobre. Lek ten rzadko wywoływał objawy pozapiramidowe, najczęstsze zaś działania niepożądane dotyczyły przewodów pokarmowego i były to zaparcia (13%), niestrawność (11%),

nudności (18%) i wymioty (12%) (Rapaport i wsp. 2006). Bifeprunoks, podobnie jak inny częściowy agonista receptorów D_2 – arypiprazol – charakteryzuje się bardzo korzystnym w porównaniu z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi profilem metabolicznym. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie bifeprunoksu, niezależne od dawki, wiązało się z redukcją masy ciała, zmniejszeniem stężenia cholesterolu, triglicerydów oraz glikemii, a także zmniejszeniem stężenia prolaktyny (Barbato i wsp. 2006; Bourin i wsp. 2006; Casey i wsp. 2008; Rapaport i wsp. 2006).

Mimo obiecujących wyników badań i korzystnego profilu bezpieczeństwa kilku opracowanych częściowych antagonistów receptorów dopaminowych jedynym zarejestrowanym lekiem pozostaje arypiprazol. Uważa się, że przyczyną lepszej skuteczności klinicznej arypiprazolu jest silniejszy czynnościowy antagonizm wobec receptora D_2 (Spiros i wsp. 2010) oraz mniejsza aktywność wewnętrzna w porównaniu z bifeprunoksem (Natesan i wsp. 2011). Istotną rolę może odgrywać również aktywność arypiprazolu wobec receptora D_3 (Tadori i wsp. 2008). Obserwacje te są niezwykle cenne, gdyż pozwalają określić kierunek przyszłych poszukiwań nowych leków.

Pimawanseryna

Pimawanseryna (ACP-103), opracowana przez amerykańską firmę farmaceutyczną Acadia Pharmaceuticals, charakteryzuje się powinowactwem wobec receptorów $5-HT_{2A}$ oraz $5-HT_{2C}$, których jest odwrotnym agonistą. Powinowactwo pimawanseryny wobec receptora $5-HT_{2A}$ jest ponad 40-krotnie większe niż wobec receptora $5-HT_{2C}$. Nie stwierdzono wpływu pimawanseryny na receptory $5-HT_{2B}$, D_2 oraz inne receptory dla monoamin (Vanover i wsp. 2006). Wyniki badań z użyciem modeli zwierzęcych wskazywały, że lek ten może znaleźć zastosowanie w leczeniu psychozy indukowanej lekami dopaminergicznymi w przebiegu choroby Parkinsona (Abbas i Roth 2008). Wyniki badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo ($n = 60$, w większości mężczyźni), wykazały, że pimawanseryna przewyższała placebo w kilku, ale nie we wszystkich, miarach oceniających nasilenie psychozy (głównie w zakresie nasilenia urojeń prześladowczych) (Meltzer i wsp. 2010). Jednocześnie nie odnotowano istotnych działań niepożądanych, w szczególności w zakresie pogorszenia sprawności rucho-

wej lub spadków ciśnienia tętniczego (co jest ważne w kontekście typowych działań ubocznych klozapiny lub kwetiapiny stosowanych w tym wskazaniu). Gardell i wsp. (2007) wykazali w modelu zwierzęcym, że połączenie pimawanseryny z antagonistą receptora D₂ (risperidonem lub haloperidolem) wzmacnia przeciwpsychotyczne działanie antagonisty D₂. Dzięki temu możliwe jest zmniejszenie dawek leków przeciwpsychotycznych i w rezultacie – ograniczenie działań niepożądanych. Wyniki badania klinicznego II fazy w tym zastosowaniu przyniosły pozytywne wyniki – risperidon w dawce 2 mg/dobę w połączeniu z pimawanseryną w dawce 20 mg/dobę był bardziej skuteczny w zakresie łagodzenia objawów pozytywnych w porównaniu z risperidonem w dawce 6 mg/dobę (Meltzer i wsp. 2010).

Inne

Wabikaseryna (SCA-136), opracowana przez firmę Wyeth (zakupiony w 2009 r. przez koncern farmaceutyczny Pfizer), jest lekiem oddziałującym głównie poprzez układ serotoninowy – jest silnym agonistą receptora 5-HT_{2C}, silnym antagonistą receptora 5-HT_{2B} i słabym antagonistą receptora 5-HT_{2A} (Dunlop i wsp. 2011). Działanie przeciwpsychotyczne wabikaseryny może wynikać z aktywacji receptorów 5-HT_{2C}, co prowadzi do zahamowania sekrecji dopaminy przez neurony mezolimbiczne (Hovelso i wsp. 2011). Oprócz działania w zakresie objawów wytwórczych, wabikaseryna może również łagodzić deficyty poznawcze w przebiegu schizofrenii na drodze zwiększania stężenia acetylocholino i glutaminianu w korze przedczołowej (Rosenzweig-Lipson i wsp. 2007). Obecnie nie są dostępne wyniki badań klinicznych wabikaseryny.

Kariprazyna (RGH-188) jest opracowanym przez firmę Gedeon Richter silnym antagonistą receptora D₃, słabym częściowym agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz słabym antagonistą receptorów D₂, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} i H₁ (Kiss i wsp. 2010). Wstępne wyniki badań II fazy potwierdzają przeciwpsychotyczną i przeciwmaniakalną aktywność kariprazyny (Gründer 2010). Jest to zatem kolejny (obok arypiprazolu, perospironu, lurazidonu i innych preparatów będących w trakcie badań) przedstawiciel grupy leków przeciwpsychotycznych „trzeciej generacji”, łączących agonistyczne działanie wobec receptora 5-HT_{1A} z blokowaniem receptora D₂ (Newman-Tancredi 2010).

Podsumowanie

Wprowadzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych obudziło nadzieje psychiatrów na udostępnienie pacjentom skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod leczenia schizofrenii. Jednakże nieznacznie większej skuteczności wobec objawów negatywnych i nieco mniejszemu ryzyku wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych towarzyszą poważne skutki metaboliczne, istotnie ograniczające bezpieczeństwo terapii tą grupą leków (Pramyothin i Khaodhiar 2010). Ponadto żaden z nowych leków nie okazał się skuteczniejszy ani w przypadku schizofrenii odpornej na leczenie [wykazano co prawda porównywalną skuteczność dużych dawek olanzapiny, jednak działania uboczne istotnie ograniczają możliwość powszechnego stosowania tej terapii (Meltzer i wsp. 2008b)], ani w redukowaniu działań samobójczych u pacjentów ze schizofrenią. Ascher-Svanum i wsp. (2008) wykazali, że przestrzeganie zaleceń i kontynuowanie leczenia były największe u pacjentów otrzymujących klozapinę oraz (w drugiej kolejności) inne atypowe leki przeciwpsychotyczne, co może wskazywać na bardziej korzystną postawę pacjentów w odniesieniu do stosowania leków atypowych.

Aspektem, na który coraz częściej zwraca się uwagę, jest bezpieczeństwo metaboliczne leków przeciwpsychotycznych. Jest to szczególnie istotne w świetle najnowszych danych na temat metabolicznych powikłań leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (De Hert i wsp. 2006). Wydaje się, że w tym aspekcie najnowsza, „trzecia” generacja leków przeciwpsychotycznych (częściowi antagoniści receptorów dopaminowych oraz agoniści receptora serotoninowego 5-HT_{1A}) pozostaje optymalną opcją terapeutyczną. Dotychczas tylko jeden lek z tej grupy (arypiprazol) jest dostępny w praktyce klinicznej (perospiron oraz lurazidon są pełnymi antagonistami receptora D₂). Tym bardziej cenne są obserwacje zebrane podczas badań bifeprunoksu.

Istotnym aspektem ograniczającym wprowadzanie kolejnych atypowych leków przeciwpsychotycznych na rynek są bardzo wysokie koszty terapii tymi preparatami. Ocena kosztów i korzyści leczenia lekami atypowymi przynosi niejednoznaczne wyniki. Część badaczy postuluje, że wyższy koszt leku jest równoważony oszczędnościami wynikającymi z powrotu pacjentów do aktywności zawodowej oraz redukcji częstości rehospitalizacji (której koszty stanowią ok. 90% całości kosztów leczenia

pacjentów ze schizofrenią). Choć metaanaliza autorstwa m.in. Leucht i wsp. (2003) wskazuje na niewielką przewagę skuteczności nowszych leków, to szereg badań [m.in. analiza Liebermana (2006) oraz praca Rosenhecka i wsp. (2003)] wskazuje, że leki atypowe nie przewyższają leków klasycznych w zakresie skuteczności objawowej i wpływu na jakość życia. Davies i wsp. (2007) wykazali, że w przypadku pacjentów ze schizofrenią słabo reagujących na dotychczasowe leczenie leki klasyczne mają o ponad 50% korzystniejszy stosunek kosztów i korzyści. Ponadto najnowsze dane wskazują, że poza kłozapiną atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą się nie różnić od leków klasycznych w zakresie wpływu na długość okresu do ponownej hospitalizacji (Werneck i wsp. 2011), a nawet mogą być mniej skuteczne pod tym względem (Patel i wsp. 2002). Należy zwrócić uwagę, że dopiero szerokie zastosowanie leków może określić ich rzeczywistą pozycję w leczeniu psychiatrycznym.

Piśmiennictwo

1. Abbas A, Roth BL. Pimavanserin tartrate: a 5-HT_{2A} inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 3251-3259.
2. Araki T, Yamasue H, Sumiyoshi T, et al. Perospirone in the treatment of schizophrenia: effect on verbal memory organization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 204-208.
3. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, et al. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2008; 2: 67-77.
4. Barbato LM, Potkin SG, Heisterberg J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bifeprunox, a partial dopamine D₂ receptor agonist, in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 Suppl. 1: S251-252.
5. Bellino S, Bozzatello P, Rinaldi C, Bogetto F. Paliperidone ER in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Pilot Study of Efficacy and Tolerability. *Depress Res Treat* 2011; 2011: 680194.
6. Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S, et al. A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1011-1018.
7. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord* 2012; 138: 247-258.
8. Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs* 2008; 68: 2269-2292.
9. Bourin M, Debelle M, Heisterberg J, et al. Long-term efficacy and safety of bifeprunox in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 Suppl. 1: S187-188.
10. Burstein ES, Ma J, Wong S, et al. Intrinsic efficacy of antipsychotics at human D₂, D₃, and D₄ dopamine receptors: identification of the clozapine metabolite N-desmethylclozapine as a D₂/D₃ partial agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1278-1287.
11. Canuso CM, Dirks B, Carothers J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 691-701.
12. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, et al. Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: a randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 487-495.
13. Carpenter S, Berk M. Clotiapine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002304.
14. Casey DE, Sands EE, Heisterberg J, Yang HM. Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 200: 317-331.
15. Chan HY, Jou SH, Juang YY, et al. A single-blind, comparative study of zotepine versus haloperidol in combination with a mood stabilizer for patients with moderate-to-severe mania. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 162-169.
16. Chwieduk CM, Keating GM. Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2010; 70: 1295-1317.
17. Citrome L. Iloperidone: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability, regulatory affairs, and an opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 1551-1564.
18. Citrome L. Iloperidone: a clinical overview. *J Clin Psychiatry* 2011a; 72 Suppl 1: 19-23.
19. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2011b; 65: 189-210.
20. Citrome L, Meng X, Hochfeld M, Stahl SM. Efficacy of iloperidone in the short-term treatment of schizophrenia: a post hoc analysis of pooled patient data from four phase III, placebo- and active-controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 24-32.
21. Cooper SJ, Tweed J, Raniwalla J, et al. A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 218-225.
22. Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 26.
23. Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, et al. Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (2 Suppl 1): S20-28.
24. Dahan L, Husum H, Mnie-Filali O, et al. Effects of bifeprunox and aripiprazole on rat serotonin and dopamine neuronal activity and anxiolytic behaviour. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 177-189.
25. Davies LM, Lewis S, Jones PB, et al. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 14-22.
26. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.

27. de Paulis T. Perospirone (Sumitomo Pharmaceuticals). *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 121-129.
28. Deeks ED, Keating GM. Blonanserin: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2010; 24: 65-84.
29. Deniker P, L6o H, Zarifian E, et al. A new psychotropic drug: caripramine, intermediate compound between 2 therapeutic classes. *Encephale* 1977; 3: 133-148.
30. Dunlop J, Watts SW, Barrett JE, et al. Characterization of vabicaserin (SCA-136), a selective 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 673-680.
31. Emsley R, Berwaerts J, Eerdekens M, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 343-356.
32. Fenton M, Morris S, De-Silva P, et al. Zotepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001948.
33. Furuse T, Hashimoto K. Fluvoxamine for blonanserin-associated akathisia in patients with schizophrenia: report of five cases. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9: 17.
34. Futamura T, Ohashi Y, Yano K, et al. The affinities of mosapramine for the dopamine receptor subtypes in human cell lines expressing D2, D3 and D4 receptors. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1996; 107: 247-253.
35. Garcia E, Robert M, Peris F, et al. The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *CNS Drugs* 2009; 23: 615-625.
36. Gardell LR, Vanover KE, Pounds L, et al. ACP-103, a 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 862-870.
37. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 685-697.
38. Gr6under G. Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 823-832.
39. Hagiwara H, Fujita Y, Ishima T, et al. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antipsychotic drug perospirone: role of serotonin 5-HT1A receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 448-454.
40. Hamuro A, Saito S. Five Alzheimer's disease cases with refractory behavioural psychological symptoms of dementia treated with blonanserin. *Psychogeriatrics* 2010; 10: 198-200.
41. Harada T, Otsuki S, Fujiwara Y. Effectiveness of zotepine in therapy-refractory psychoses. An open, multicenter study in eight psychiatric clinics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991; 59 Suppl 1: 41-44.
42. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiario J, et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res* 2011; 127: 188-194.
43. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 481-486.
44. Hori M, Suzuki T, Sasaki M, et al. Convulsive seizures in schizophrenic patients induced by zotepine administration. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 161-167.
45. Hovels6o N, Sager TN, M6ork A. Combination of escitalopram and a 5-HT(A) receptor antagonist selectively decreases the extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens relative to striatum through 5-HT(C) receptor stimulation; suggestive of antipsychotic potential. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 97: 479-485.
46. Huang MW, Yang TT, Ten PR, et al. Effects of paliperidone extended release on the symptoms and functioning of schizophrenia. *BMC Clin Pharmacol* 2012; 12: 1.
47. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 171-181.
48. Ishitobi M, Kosaka H, Shukunami K, et al. Adjunctive treatment with low-dosage aripiprazole for blonanserin-induced hyperprolactinemia in a female patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1361-1362.
49. Ishiwata K, Senda M. In vivo binding of [11C]nemonapride to sigma receptors in the cortex and cerebellum. *Nucl Med Biol* 1999; 26: 627-631.
50. Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, et al. Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 160-170.
51. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
52. Kalkman HO, Feuerbach D, L6otscher E, Schoeffter P. Functional characterization of the novel antipsychotic iloperidone at human D2, D3, alpha 2C, 5-HT6, and 5-HT1A receptors. *Life Sci* 2003; 73: 1151-1159.
53. Kalkman HO, Subramanian N, Hoyer D. Extended radioligand binding profile of iloperidone: a broad spectrum dopamine/serotonin/norepinephrine receptor antagonist for the management of psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 904-914.
54. Kane JM. Lurasidone: a clinical overview. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 Suppl 1: 24-28.
55. Kane JM, Lauriello J, Laska E, et al. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: S29-35.
56. Kasper S, Quiner S, Barnas C, et al. Zotepine in the treatment of acute hospitalized schizophrenic episodes. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 163-168.
57. Kato K, Yamada K, Maehara M, et al. Blonanserin in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 389-391.
58. Kato T, Hirose A, Ohno Y, et al. Binding profile of SM-9018, a novel antipsychotic candidate. *Jpn J Pharmacol* 1990; 54: 478-481.
59. Kendall T. The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 266-268.
60. Kiss B, Horv6ath A, N6emethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328-340.
61. Kitamura A, Mizuno Y, Natsui K, et al. Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of perospirone. *Biopharm Drug Dispos* 2005; 26: 59-65.
62. Kramer M, Litman R, Lane R, et al. Efficacy/tolerability of paliperidone palmitate: 9-week, placebo-controlled study

- in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008; 98 Suppl. 2: 165-166.
63. Kumagai R, Ichimiya Y. Efficacy of blonanserin in combination therapy for treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 593-594.
 64. Kurihara M, Tsumagari T, Setoguchi M, Fukuda T. A study on the pharmacological and biochemical profile of clozapamine. *Int Pharmacopsychiatry* 1982; 17: 73-90.
 65. Lavedan C, Licamele L, Volpi S, et al. Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 804-819.
 66. Lavedan C, Volpi S, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 289-301.
 67. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222.
 68. Lieberman JA. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on: Cost Utility Of The Latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUTLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1069-1072.
 69. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
 70. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaille S, et al. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *Eur J Pharmacol* 1994; 256: 211-214.
 71. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008a; 69: 817-829.
 72. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008b; 69: 274-285.
 73. Meltzer HY, Cucchiari J, Silva R, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 957-967.
 74. Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 881-892.
 75. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 2008; 195: 98-102.
 76. Meyer-Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U, et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 35-42.
 77. Miura S. Clinical evaluation of blonanserin for schizophrenia: a randomized controlled study comparing blonanserin with risperidone. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2008; 11: 297-314.
 78. Miyake N, Miyamoto S, Takeuchi A, et al. Effect of new-generation antipsychotic blonanserin on cognitive impairment in schizophrenia: a randomized double-blind comparison with risperidone. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2008; 11: 1329-1336.
 79. Möller HJ, Riedel M, Müller N, et al. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: a randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 270-278.
 80. Morio Y, Tanimoto H, Yakushiji T, Morimoto Y. Characterization of the currents induced by sigma ligands in NCB20 neuroblastoma cells. *Brain Res* 1994; 637: 190-196.
 81. Murasaki M. Clinical evaluation of blonanserin for schizophrenia: a randomized controlled study comparing blonanserin with haloperidol. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2007; 10: 2059-2079.
 82. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 829-836.
 83. Nakazawa T, Ohara K, Sawa Y, et al. Comparison of efficacy of timiperone, a new butyrophenone derivative, and clozapamine in schizophrenia: a multiclinic double-blind study. *J Int Med Res* 1983; 11: 247-258.
 84. Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, et al. Partial agonists in schizophrenia – why some work and others do not: insights from preclinical animal models. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1165-1178.
 85. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 802-812.
 86. Ohno Y. Pharmacological characteristics of perospirone hydrochloride, a novel antipsychotic agent. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2000; 116: 225-231.
 87. Ohno Y, Okano M, Imaki J, et al. Atypical antipsychotic properties of blonanserin, a novel dopamine D2 and 5-HT2A antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 96: 175-180.
 88. Ohoyama K, Yamamura S, Hamaguchi T, et al. Effect of novel atypical antipsychotic, blonanserin, on extracellular neurotransmitter level in rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 2011; 653: 47-57.
 89. Oka M, Noda Y, Ochi Y, et al. Pharmacological profile of AD-5423, a novel antipsychotic with both potent dopamine-D2 and serotonin-52 antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 158-165.
 90. Oka T, Hamamura T, Lee Y, et al. Atypical properties of several classes of antipsychotic drugs on the basis of differential induction of Fos-like immunoreactivity in the rat brain. *Life Sci* 2004; 76: 225-237.
 91. Okugawa G, Kato M, Wakeno M, et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia: Kansai Psychiatric Multicenter Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 322-328.
 92. Onrust SV, McClellan K. Perospirone. *CNS Drugs* 2001; 15: 329-337; discussion 338.
 93. Palmgren K, Tweed J, Welch C, et al. A multicentre naturalistic long term study of zotepine. *Eur Psychiatry* 1997; 12 Suppl. 2: 214.
 94. Patel NC, Dorson PG, Edwards N, et al. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 891-893.
 95. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, et al. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 81-87.
 96. Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: S4-11.
 97. Pramyothin P, Khoadhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 460-466.

98. Rainer MK, Mucke HA, Krüger-Rainer C, et al. Zotepine for behavioural and psychological symptoms in dementia: an open-label study. *CNS Drugs* 2004; 18: 49-55.
99. Rapaport M, Barbato LM, Heisterberg J, et al. Efficacy and safety of bifeprunox versus placebo in the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 Suppl. 1: S184.
100. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68: 29-39.
101. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693-2702.
102. Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes Z, et al. Vabicaserin: effects of a novel 5-HT_{2C} agonist on medial prefrontal cortex neurotransmission, cognition and sensorimotor gating. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 484.
103. Sakamoto H, Matsumoto K, Ohno Y, Nakamura M. Anxiolytic-like effects of perospirone, a novel serotonin-2 and dopamine-2 antagonist (SDA)-type antipsychotic agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60: 873-878.
104. Sato S, Mizukami K, Moro K, et al. Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 679-683.
105. Sato Y, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Augmentation of antidepressants with perospirone for treatment-resistant major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 416-418.
106. Satoh K, Someya T, Shibasaki M. Nemonapride for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 292.
107. Scott LJ. Iloperidone: in schizophrenia. *CNS Drugs* 2009; 23: 867-880.
108. Shobo M, Kondo Y, Yamada H, et al. Norzotepine, a major metabolite of zotepine, exerts atypical antipsychotic-like and antidepressant-like actions through its potent inhibition of norepinephrine reuptake. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 772-781.
109. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, et al. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 1179-1187.
110. Spiros A, Carr R, Geerts H. Not all partial dopamine D(2) receptor agonists are the same in treating schizophrenia. Exploring the effects of bifeprunox and aripiprazole using a computer model of a primate striatal dopaminergic synapse. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 589-603.
111. Subramanian N, Kalkman HO. Receptor profile of P88-8991 and P95-12113, metabolites of the novel antipsychotic iloperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 553-560.
112. Sumiyoshi T, Suzuki K, Sakamoto H, et al. Atypicality of several antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D2 and serotonin-5HT₂ receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 57-64.
113. Suzuki H, Gen K, Inoue Y. An unblinded comparison of the clinical and cognitive effects of switching from first-generation antipsychotics to aripiprazole, perospirone or olanzapine in patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 161-168.
114. Szewczak MR, Corbett R, Rush DK, et al. The pharmacological profile of iloperidone, a novel atypical antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1404-1413.
115. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, et al. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 597: 27-33.
116. Takahashi N, Terao T, Oga T, et al. Comparison of risperidone and mosapramine addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 81-85.
117. Takekita Y, Kato M, Sakai S, et al. Olfactory reference syndrome treated by blonanserin augmentation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 203-204.
118. Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, et al. Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 67-70.
119. Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, et al. Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 90-100.
120. Togo T, Iseki E, Shoji M, et al. Prolactin levels in schizophrenic patients receiving perospirone in comparison to risperidone. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 259-262.
121. Tsutsumi A, Kanazawa T, Kikuyama H, et al. Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone. *Psychiatry Investig* 2009; 6: 222-225.
122. Turkoz I, Bossie CA, Lindenmayer JP, et al. Paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia: a comparative database analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 21.
123. Vanover KE, Weiner DM, Makhay M, et al. Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy) phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 910-918.
124. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12: 230-243.
125. Volpi S, Heaton C, Mack K, et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 1024-1031.
126. Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, et al. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: S12-19.
127. Werneck AP, Hallak JC, Nakano E, et al. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine. *Psychiatry Res* 2011; 188: 315-319.
128. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 59-73.
129. Wolfgang C, Polymeropoulos M. Single-nucleotide polymorphisms in the CYP2D6 gene are correlated with iloperidone drug exposure levels, impacting the degree of QTc prolongation associated with iloperidone treatment. 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, 2007: Abstract 1040/T.
130. Wysokiński A, Kłoszewska I. Asenapina – nowy atypowy lek przeciwpsychotyczny. *Psychiatria* 2012; 9: 27-35.
131. Yamagami S. A crossover study of mocapramine and haloperidol in chronic schizophrenia. *J Int Med Res* 1985; 13: 301-310.
132. Yamagami S, Kiriike N, Kawaguchi K. A single-blind study of mocapramine and sulpiride in hospitalized chronic schizophrenic patients. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 707-713.
133. Yang J, Bahk WM, Cho HS, et al. Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 169-175.