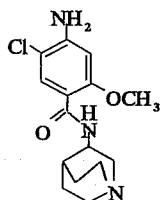


Krystyna Sobucka, Małgorzata Rzewuska

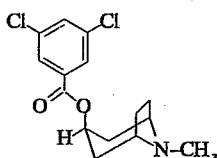
Antagoniści receptorów 5HT₃ w lecnictwie psychiatrycznym

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

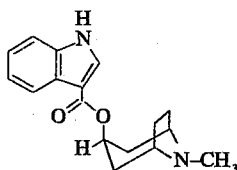
Jednymi z pierwszych zidentyfikowanych selektywnych antagonistów receptorów 5HT₃ były: MDL 72222 (Fozard 1984), tropisetron (ICS 205930, Richardson i wsp. 1985), ondansetron (GR 38032, Butler i wsp. 1988) i granisetron (BRL 43694, Sanger i Nelson 1989). Obecnie poznanych i opisywanych w literaturze jest ponad 20 antagonistów receptorów 5HT₃, m.in. zatosetron, nazasetron, VMO 60, YM 114. Poniżej przedstawiamy wzory kilku z nich:



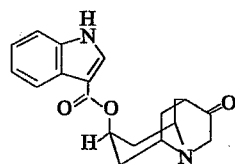
Zacopride



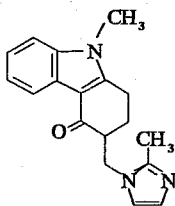
MDL 72222



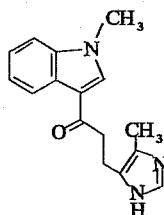
ICS 205-930
Tropisetron



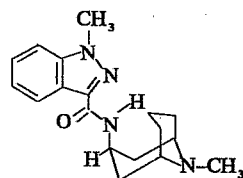
MDL 73147EF



GR 38032F



GR 65630
Ondansetron



BRL 43694
Granisetron

Receptory 5HT₃ należą do podgrupy tzw. receptorów jonowych, nie związanych z białkami regulacyjnymi i wtórnymi przekazywaczami komórkowymi (Kostowski 1996). Aktywują kanały Na⁺, Ca⁺, powodując depolaryzację neuronów.

W wyniku pobudzenia receptorów 5HT₃ (zarówno obwodowych, jak i zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym) dochodzi do zwiększenia

uwalniania neuroprzekazników takich, jak dopamina, noradrenalina, GABA, serotonina oraz pewnych neuropeptydów (cholecystokinina). Aktywacja receptorów $5HT_3$ w jelicie stymuluje uwalnianie acetylocholino, powodując skurcze mięśniówki jelit (Gaddum i Picarelli 1957), w izolowanym sercu królika pobudza układ współczulny, powodując wzrost wydzielania noradrenaliny i związaną z tym tachykardię (Fozard 1989), a w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do zwiększonego uwalniania dopaminy w układzie limbicznym przodomózgowia (okolice brzusznej nakrywki). Podanie selektywnych antagonistów receptorów $5HT_3$ hamuje uwalnianie dopaminy w układzie limbicznym (okolice jądra półleżącego przegrody), stymulowane przez wcześniejsze podanie amfetaminy, alkoholu lub agonistów $5HT_3$ (2-metyloserotoniny, biquanidu).

Wykazano duże powinowactwo $[3H]$ ICS 205 930 (Hoyer i Neijt 1987), $[3H]$ GR 65 630 (Kilpatrick 1987), $[3H]$ kwipazyny (Peroutka 1988), $[3H]$ zakoprydu (Barnes 1988) i $[3H]$ BRL 43694 (Nelson 1989) do receptorów $5HT_3$ (ok. 1000 razy większą aktywność w stosunku do receptora $5HT_3$ niż do innych badanych receptorów), szczególnie w okolicach półka najdalszego i jądra pasma samotnego (Pratt i Bowers 1989). Gęstość receptorów $5HT_3$ w tkance mózgowej szczura wynosi w tych okolicach 600–700 fmol/mg, z czym prawdopodobnie związany jest mechanizm działania przeciwwymiotnego (Pratt i Bowers 1989). Również w tkance mózgowej ludzi obserwowano w tej okolicy duże wiązanie ligandów receptorów $5HT_3$. Badania pośmiertne u ludzi (Barnes 1989, Kilpatrick 1987, Waeber 1988 i in.) pozwoliły na stwierdzenie, że szczególnie duże skupiska receptorów $5HT_3$ zawierają okolice jąder migdałowatych, hipokampa, kory węchowej, jądra ogoniastego i skorupy. Abi-Dargham i wsp. (1991) nie znaleźli różnic w ilości receptorów $5HT_3$ w tkance mózgowej osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi.

W badaniach na zwierzętach, Kilpatrick (1987) obserwował największe zagęszczenie miejsc wiązania receptorów $5HT_3$ w okolicy kory węchomózgowia, w jądrach migdałowatych i jądrze półleżącym, hipokampie i wzgórkach węchowych, a więc w obszarze, z którym teoretycznie może wiązać się działanie anksjolityczne i przeciwpsychotyczne antagonistów tych receptorów.

Badaniami dotyczącymi określenia stopnia powinowactwa antagonistów do receptora $5HT_3$ w błonach komórkowych, przy zastosowaniu metody wiązania radioligandów, zajmowali się Kilpatrick oraz Hoyer i Neijt (1989). Ci ostatni autorzy prowadzili doświadczenia używając błon komórkowych niedojrzałych nerwiaków (NIE-115) lub nerwiako-glejaków (NG 108–15) myszy, z zastosowaniem ondansetronu jako liganda.

Najsilniejszymi antagonistami receptorów $5HT_3$ okazały się: zakopryd ($k_1=0,2$ nM), tropisetron ($k_1=0,3$ nM) oraz MDL74156 ($k_1=0,5$ nM). Potwierdziły to badania na zwierzętach, porównujące właściwości antagonistyczne poszczególnych związków w stosunku do receptorów $5HT_3$. Okazało się, że zakopryd charakteryzował się nie tylko najmocniejszym, ale i najdłuższym działaniem po podaniu leku w formie doustnej (Cohen, Bloomquist i wsp.

1989). Związek ten hamował efekt wywołany podaniem agonisty (2-metylo-serotonina) w mięśniach gładkich jelita z siłą 10-krotnie większą w stosunku do innych porównywanych antagonistów receptora 5HT₃ (tropisetron, granisetron). Najdłużej i najsilniej blokował bradykardię wywołaną po doustnym podaniu serotoniny u szczurów (odruch von Bezold-Jarisch), charakteryzował się też największym działaniem przeciwwymiotnym u psów, którym podawano cis-plantynę.

W badaniach przedklinicznych oceniano wpływ antagonistów receptorów 5HT₃ na funkcje poznawcze i zjawisko uzależnienia u zwierząt oraz podjęto próby oceny właściwości anksjolitycznych i przeciwpsychotycznych tych związków.

W teście habituacji u myszy, ondansetron ułatwiał wykonywanie zadania przez młode i dorosłe myszy. Podobny wpływ obserwowano w teście uczenia się u małp (marmosety) przy użyciu Wisconsin General Test Apparatus. U szczurów w teście labiryntu ondansetron wpływał korzystnie na zdolności do wykonywania zadania, niwelując skutki podanej uprzednio skopolaminy (Costall i Barnes 1991).

Korzystny wpływ antagonistów receptorów 5HT₃ na funkcje poznawcze związany jest prawdopodobnie z pobudzaniem wydzielania acetylocholinyl (badania z izolowaną korą węchową u szczurów – Tyers 1990).

Właściwości anksjolityczne antagonistów receptorów 5HT₃ oceniano podając leki w modelach lęku u zwierząt (Tyers 1991).

Ondansetron w zależności od wysokości podanej dawki (0,5 do 100 µg/kg) powodował wzrost ilości kontaktów społecznych u szczurów w warunkach eksperymentalnych (nieznany teren i silne oświetlenie). Wpływał także na ich zachowanie, umożliwiając osiągnięcie lepszych wyników, w porównaniu z grupą kontrolną, w testach labiryntu i wznoszenia się.

U małp (cynomolgus) po podaniu 10 i 100 µg/kg p.o. ondansetronu zmalała ilość spontanicznych i prowokowanych zachowań agresywnych, zmniejszył się także niepokój ruchowy oraz pobudzenie. Te same dawki w warunkach eksperymentalnych tłumili agresywne i terytorialne zachowania u marmosetów.

Najnowszy antagonistą receptora 5HT₃ VA21B7 (pochodna indolowa) w badaniach przedklinicznych na zwierzętach okazał się również skutecznym anksjolitykiem w dawkach 0,25–0,5 mg/kg i.p. lub 2–4 mg/kg p.o. Wyniki badań w teście odkrytego labiryntu oraz w tzw. testach konfliktowych wskazują na działanie odhamowujące u zwierząt w modelach zachowań związanych z lękiem (Arrtaiz, Romero i wsp. 1995).

W badaniach na zwierzętach obserwowano także zachowania świadczące o korzystnym wpływie antagonistów receptorów 5HT₃ na zjawisko uzależnienia. Podawanie ondansetronu powodowało hamowanie potrzeby picia (w teście wolnego wyboru) i zmniejszało nasilenie objawów odstawienia u marmosetów (Oakley 1988), a także wyraźnie obniżało poziom konsumpcji alkoholu u szczurów (Sellers 1991).

Carboni i wsp. (1988) oceniali wpływ antagonistów receptorów $5HT_3$ na uwarunkowanie preferencji miejsca po przewlekłym podawaniu morfiny i nikotyny u szczurów. Stosowanie MDL 72222 oraz ICS 250930 wpływało hamująco na odpowiedzi zwierząt w ocenianych testach.

Reith (1990) obserwował hamowanie pobudzenia ruchowego u myszy, wywołanego podawaniem kokainy, po stosowaniu ICS 205 930 i zakoprydu. Również badania Costall i wsp. (1991) wskazują na to, że ondansetron może wpływać blokująco na odpowiedzi zwierząt w teście uwarunkowania preferencji miejsca po podawaniu kokainy u myszy. W badaniach na zwierzętach antagoniści receptorów $5HT_3$ nie mają natomiast wpływu na wyniki testów uwarunkowania preferencji miejsca po podawaniu amfetaminy (Carboni 1988).

Pierwsze doniesienia na temat działania antagonistów receptorów $5HT_3$ na ośrodkowy układ nerwowy, mogące potwierdzać właściwości przeciwpsochotyczne (testy skuteczności u modeli zwierzęcych), pochodzą z 1987. Costall i wsp. (1987) w badaniach oceniających zachowanie zwierząt wykazali, że podanie ondansetronu hamowało podwyższoną aktywność dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym u szczurów i naczelnych. Wykazano, że niskie dawki ondansetronu (0,01–1 mg/kg ip.) wpływały hamująco na wzmożoną aktywność ruchową wywołaną jednorazowym podaniem amfetaminy do obydwu jąder półleżących u szczurów. W przeciwieństwie do tego, 2-metyloserotonina podana do jąder półleżących nasilała pobudzenie ruchowe wywołane wcześniejszym podaniem amfetaminy.

Costall i wsp. (1987) obserwowali również hamowanie wzmożonej aktywności ruchowej u zwierząt przez antagonistów receptorów $5HT_3$ po wcześniejszym, równoczesnym podaniu amfetaminy z selektywnym agonistą receptora $5HT_3$ – 2-metyloserotoniną. Hamujący wpływ ondansetronu obserwowano również podczas przewlekłego (13-dniowego) wlewu dopaminy do obu jąder półleżących u szczurów i marmosetów lub do lewego jądra migdałowego u szczurów.

Ondansetron hamował pobudzenie ruchowe u zwierząt, ale w przeciwieństwie do antagonisty receptorów dopaminergicznych D_2 – flufenazyny nie redukował podstawowej, fizjologicznej aktywności ruchowej.

W badaniach prowadzonych przez Costall i wsp. stwierdzono, że przerwanie długotrwałego stosowania ondansetronu u szczurów nie powodowało nawrotu pobudzenia ruchowego, wywołanego wcześniejszym podaniem dopaminy do jądra półleżącego. Obserwowano natomiast nasilenie pobudzenia ruchowego po odstawieniu haloperidolu lub flufenazyny, co związane jest z wytworzeniem się nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych podczas przewlekłego podawania antagonistów receptorów dopaminergicznych D_2 . Ondansetron nie wywierał natomiast wpływu na wrażliwość receptorów dopaminergicznych, a nawet zmniejszał pobudzenie ruchowe będące efektem odbicia po odstawieniu przewlekłe podawanego haloperidolu u zwierząt.

Hagan i wsp. (1987) obserwowali również hamowanie przez ondansetron zwiększonej aktywności dopaminergicznej układu limbicznego, wywołanej

wcześniejszą stymulacją neuronów dopaminergicznych w polu A10 (okolice brzusznej nakrywki) uzyskaną przez zastosowanie agonisty Di-Me-C7. Pojedyncza iniekcja Di-Me-C7 do VTA powodowała pobudzenie ruchowe u zwierząt blokowane przez podanie niskiej dawki haloperidolu, natomiast ondansetron wpływał hamująco, redukując aktywność ruchową u zwierząt do poziomu fizjologicznego.

Hagan i wsp. obserwowali hamowanie pobudzenia ruchowego u zwierząt (wywołanego stymulacją komórek dopaminergicznych śródmózgowia) również przez innych antagonistów receptorów 5HT₃ (ICS 205-930, MDL 72222, GR 65 630).

W swoich badaniach Carboni, Imperato i Angeluci (1989) obserwowali hamujący wpływ tropisetronu, podawanego wprost do okolicy VTA, na zwiększone uwalnianie dopaminy w jądrach półleżących po wcześniejszej iniekcji amfetaminy. Potwierdzili to również inni autorzy (Jiang, Chen).

Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na zwierzętach również potwierdzały wpływ antagonistów receptorów 5HT₃ na neurotransmisję dopaminergiczną. Prace Christoffersena (1988), Minabe i wsp. (1991), Ashby'ego i wsp. (1991) wskazują na to, że antagoniści receptorów 5HT₃ mogą wpływać hamująco na procesy wzbudzania neuronów dopaminergicznych w układzie mezo limbicznym i mezo kortykalnym.

W badaniach na zwierzętach nie znaleziono dowodów świadczących o wpływie antagonistów 5HT₃ na aktywność dopaminergiczną układu pozapiramidowego. Brak efektu działania związany jest prawdopodobnie z małą gęstością receptorów 5HT₃ w prążkowiu w porównaniu z układem limbicznym i korą mózgową u szczurów (Costall 1987).

Podczas podawania antagonistów receptorów 5HT₃ nie obserwowano zjawiska katalepsji, spowolnienia ruchowego, senności oraz hamowania stereotypii, wywołanych podaniem apomorfiny lub amfetaminy, a więc tych wszystkich objawów, które obserwowano po stosowaniu klasycznych leków przeciwpsychotycznych (Barnes 1987, Costall 1987, Hagan 1987).

W serii badań eksperymentalnych u szczurów porównywano wpływ MDL 73147, haloperidolu i klozapiny (drogą dootrzewnową 1 x dziennie przez 21 dni) na stężenie dopaminy i DOPAC. W 22. dniu badania podawano zwierzętom małą dawkę haloperidolu, po czym po upływie 1 godziny badano stężenie dopaminy i DOPAC w prążkowiu i jądrze ogoniastym. W obydwu okolicach mózgu u zwierząt, otrzymujących przed prowokacją haloperidol, obserwowano spadek stężenia dopaminy i DOPAC, podczas gdy u szczurów otrzymujących klozapinę (też będącą antagonistą receptorów 5HT₃) i MDL 73147 stężenie tych związków uległo zwiększeniu. Ponadto, u szczurów otrzymujących przewlekłe haloperidol stwierdzono, zgodnie z oczekiwaniem, wzrost ilości receptorów D₂ w prążkowiu, natomiast u zwierząt, którym podawano klozapinę i MDL 73147 gęstość receptorów D₂ była zbliżona do grupy kontrolnej (Dudley 1987, Palfreyman 1992).

Pierwsze badania kliniczne oceniały działanie terapeutyczne antagonistów receptorów 5HT₃ w schorzeniach somatycznych: w migrenowych bólach głowy

(Ferrari 1991), przeciwwymiotne (przy chemioterapii nowotworów – Fozard 1989, Richardson 1985), w zaburzeniach rytmu serca (Morganroth 1989), w chorobach przewodu pokarmowego, zwłaszcza psychosomatycznych (Miyata, Honda 1994). Późniejsze badania kliniczne u ludzi miały na celu określenie wpływu na funkcje psychiczne u chorych uzależnionych od alkoholu, z rozpoznaniem lęku uogólnionego oraz z rozpoznaniem schizofrenii.

W badaniach Halla (1991), porównujących wpływ ondansetronu i lorazepamu na funkcje psychomotoryczne u zdrowych ochotników, wykazano, że ondansetron w dawkach 2 i 16 mg/24 h stosowany przez okres 2,5 dnia nie wpływał w sposób istotny na sprawność. Nie obserwowano senności, obniżenia sprawności ruchowej, zmniejszenia czujności oraz czasu reakcji, w odróżnieniu od badanych, którzy przyjmowali lorazepam (4 mg/24 h, cyt. za Milson 1991).

Stopień przenikania ondansetronu do płynu mózgowo-rdzeniowego badano u grupy pacjentów wymagających znieczulenia do rdzenia kręgowego z powodu operacji układu moczowo-płciowego. Ondansetron podawano przez 2,5 dnia w dawce 32 mg/24 h drogą doustną (ostatnia dawka ok. 3,5 godziny przed nakłuciem lędźwiowym). Stosunek stężenia ondansetronu w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi wynosił 1 : 10 (Simpson 1991).

Wpływ ondansetronu na obniżoną sprawność pamięci u osób w wieku podeszłym, w porównaniu z placebo, oceniał Crook i wsp. (1990) przy użyciu AAMI (Age-Associated Memory Impairment). Wykazał że, ondansetron w dawkach 0,5 lub 2 mg/24 h w sposób istotny wpływał na poprawę odpowiedzi w ocenianym teście.

U osób uzależnionych od alkoholu ondansetron (0,5 lub 4 mg/24 h) zmniejszał w sposób istotny potrzebę picia, łagodził objawy abstynencyjne oraz wpływał korzystnie na interakcje społeczne (Sellers 1991).

Oceniano właściwości anksjolityczne różnych antagonistów receptorów 5HT₃.

Zakopryd, w dawkach 10, 50, 200 g/24 h badano w wielośrodkowej próbie u 200 pacjentów z rozpoznaniem lęku uogólnionego (GAD). Nie wykazano wpływu leku na stopień nasilenia objawów lękowych po 4 tygodniach leczenia (Lecrubier 1993).

W badaniu wielośrodkowym w Wielkiej Brytanii (Lader 1992), obejmującym 402 pacjentów z rozpoznaniem lęku uogólnionego (GAD), ondansetron podawano w dawce 3 i 12 mg/24 h w podwójnie ślepej próbie z diazepamem (6 mg/24 h) oraz z placebo. Obserwowano większą redukcję nasilenia lęku przy stosowaniu ondansetronu w dawce 3 mg niż 12 mg/24 h. U chorych przyjmujących uprzednio (przed włączeniem do próby) diazepam stopień poprawy po leczeniu ondansetronem był mniejszy.

Lecrubier (1992), oceniał w podwójnie ślepej próbie z placebo tropisetron w dawkach 0,5 mg, 5 mg i 25 mg/24 h podawany przez okres 3 tygodni u 91 pacjentów z rozpoznaniem lęku uogólnionego (GAD). Ocena skuteczności po pierwszym tygodniu leczenia wykazała, że tropisetron szybko działa anksjolitycznie w zależności od stosowanej dawki (bardziej skuteczne były małe dawki), co potwierdziły wyniki badania po 3 tygodniach stosowania leku.

Tropisetron powodował znaczący statystycznie spadek liczby punktów w skalach objawów związanych z lękiem i napięciem – HSCL i HAMA. Nie obserwowano natomiast istotnej redukcji objawów depresyjnych i natręctw.

W piśmiennictwie spotyka się jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące próby zastosowania antagonistów receptorów 5HT₃ w schizofrenii.

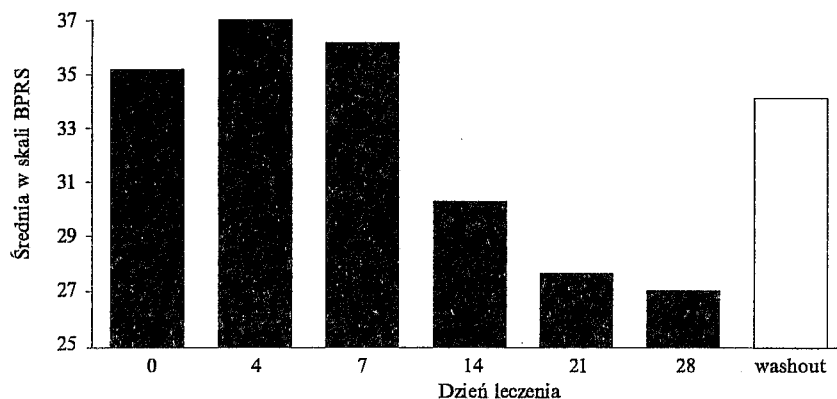
White i wsp. w 1991 r. opisali pacjenta z objawami ostrej lekoopornej psychozy omamowo-urojeniowej, leczonej kłozapiną. Podstawienie kłozapiny ondansetronem w dawce 4 mg/24 h przyniosło poprawę stanu psychicznego zbliżoną do uzyskanej po kłozapinie. Zwiększenie dawki do 8 mg dziennie nie przyniosło dalszej spodziewanej poprawy.

Pierwsze kliniczne badanie wieloosławkowe u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, oceniające działanie kliniczne antagonistów receptorów 5HT₃, przeprowadzono w USA i Wielkiej Brytanii (de Vaugh-Geiss 1992). Podawano ondansetron u 105 chorych w otwartej próbie przez 4 tygodnie, w dawkach od 8 do 37 mg. Skuteczność leczenia oceniano za pomocą skróconej skali oceny stanu psychicznego – BPRS. Po 4 tygodniach leczenia globalna redukcja punktów w porównaniu z wartością wyjściową wynosiła 35 do 50% u osób otrzymujących niskie dawki (do 12 mg). U chorych leczonych dawkami wysokimi (37 mg) uzyskano poprawę mniejszą niż 10%. Statystycznie znaczącą poprawę u chorych leczonych niskimi dawkami w skali ogólnej BPRS odnotowano w 2, 3 i 4 tygodniu leczenia.

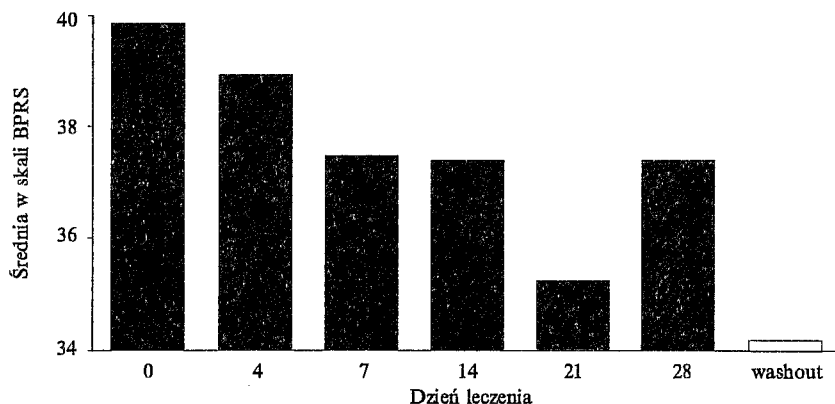
U otrzymujących duże dawki leku istotną statystycznie poprawę obserwowano jedynie w trzecim tygodniu leczenia. Ondansetron stosowany w dużych dawkach spowodował istotną redukcję nasilenia lęku i depresji w ciągu całego okresu leczenia, podczas gdy małe dawki – jedynie po 4 tygodniach leczenia. W zakresie zaburzeń myślenia znaczącą poprawę obserwowano w grupie otrzymującej małe dawki leku w 2–4 tygodniu leczenia oraz w 2 i 3 tygodniu w grupie przyjmującej lek w dużych dawkach. W 3 i 4 tygodniu stosowania ondansetronu obserwowano istotną redukcję wrogości, podejrzliwości, pobudzenia.

Tak więc małe dawki leku okazały się bardziej skuteczne i szybciej działające, co sugeruje istnienie odwróconej krzywej odpowiedzi na dawkę ondansetronu. U osób leczonych dużymi dawkami obserwowano nawet większą poprawę w ogólnej skali BPRS w okresie zmniejszania dawki i po odstawieniu leku, niż podczas całego 4-tygodniowego stosowania leku (rys. 1 i 2). U chorych otrzymujących małe dawki obserwowano nasilenie się objawów w skali BPRS w okresie odstawiania leku. Objawy niepożądane oceniano za pomocą skal AIMS i Simpson-Agnus.

Najwięcej leczonych (15%) zgłaszało zaparcia, bóle głowy, suchość w ustach, nudności. U pojedynczych osób obserwowano skórne reakcje alergiczne, zaburzenia miesiączkowania, zapalenie żył głębokich. Nie obserwowano wystąpienia objawów pozapiramidowych. W grupie 5 chorych z Wielkiej Brytanii, u których istniały one przed włączeniem do próby, obserwowano poprawę (zmniejszenie nasilenia objawów) w skali Simpson-Agnus w zakresie aktyzji, późnych dyskinez i sztywności mięśni.



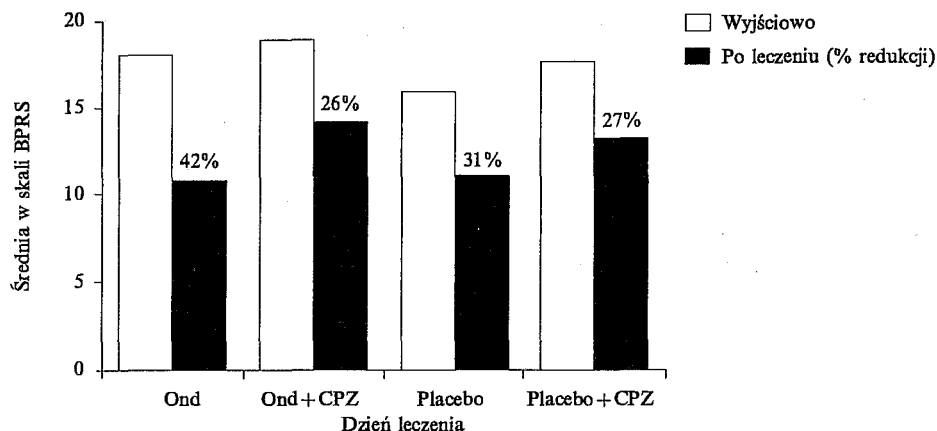
Rys. 1. Redukcja punktów w skali ogólnej BPRS w okresie 4 tygodni leczenia w porównaniu z wartością wyjściową u osób otrzymujących niskie dawki ondansetronu (de Veagh-Geiss, 1992)



Rys. 2. Redukcja punktów w skali ogólnej BPRS w okresie 4 tygodni leczenia w porównaniu z wartością wyjściową u osób otrzymujących wysokie dawki ondansetronu (de Veagh-Geiss, 1992)

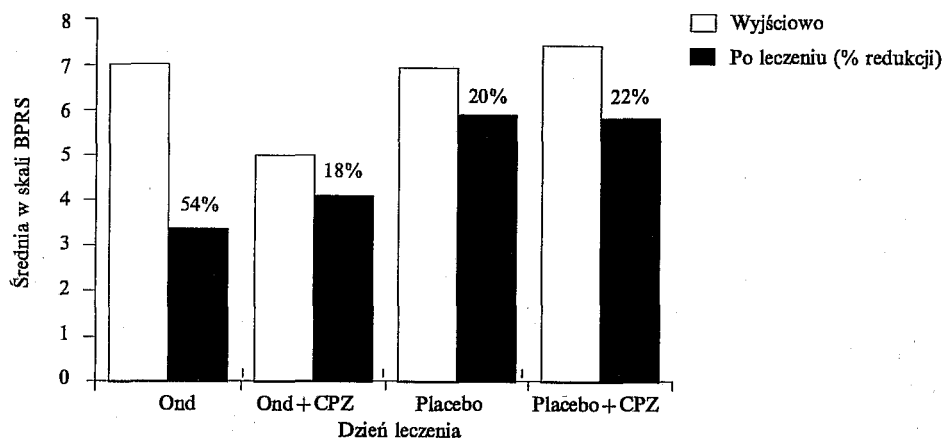
Również w badaniu otwartym, Newcomer (1992) podawał 8 chorym zakopryd 0,8, 1,6, 3,2 i 6,4 mg/24 h (w dawkach podzielonych 4 × dziennie) przez okres 4 tygodni. Do badania włączono chorych z ostrymi objawami psychozy. Wykluczono psychozy lekooporne. Nie obserwowano istotnej poprawy stanu psychicznego ocenianego w skali BPRS, a u 4 chorych obserwowano pogorszenie stanu psychicznego w okresie badania. Wszyscy chorzy skarżyli się na umiarkowaną senność w ciągu dnia. Nie obserwowano objawów pozapiramidowych, ani zmian stężenia prolaktyny i HVA we krwi.

Costall i wsp. (1991) oceniali stosowanie u 114 pacjentów ondansetronu w podwójnie ślepej (z placebo), randomizowanej, wielośrodkowej próbie. Ondansetron stosowano w dawce 8 mg/24 h. Dopuszczono również stosowanie diazepam lub chlorpromazyny do 100 mg/24 h. Chlorpromazynę otrzymywało w sumie ok. 50% pacjentów w obydwu grupach, przy czym większych



Rys. 3. Redukcja punktów w skali BPRS (objawy pozytywne) po 4 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową (Costall i wsp., 1991)

dawek wymagali chorzy przyjmujący placebo. U chorych, którzy otrzymywali wyłącznie ondansetron obserwowano większą istotną statystycznie redukcję w skali BPRS (42% w skali objawów pozytywnych i 54% w skali objawów negatywnych), niż u pacjentów, którym podawano placebo (odpowiednio 31% i 20%) – por. rys. 3 i 4. Uzyskano dwukrotnie częściej istotną redukcję objawów ocenianych w CGI (2) u chorych leczonych ondansetronem. Nie stwierdzono natomiast różnicy nasilenia objawów (zarówno pozytywnych, jak i negatywnych) w skali BPRS w grupach chorych otrzymujących ondansetron i chloropromazynę w stosunku do leczonych placebo i chloropromazyną (około 20% popraw w obydwu grupach). Ondansetron był dobrze tolerowany i nie obserwowano niepożądanych objawów z zakresu układu pozapiramidowego. Nie obserwowano także objawów niepożądanych u chorych leczonych ondansetronem i chloropromazyną.



Rys. 4. Redukcja punktów w skali BPRS (objawy negatywne) po 4 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową (Costall i wsp., 1991)

Podjęto także próby oceny wpływu antagonistów receptora $5HT_3$ na farmakokinetykę leków neuroleptycznych stosowanych przewlekłe u chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

Gupta i wsp. (1995) oceniali skutki podania alosetronu doustnie w dawce 1 mg/24 h przez 56 dni w randomizowanej ślepej próbie z placebo u 13 chorych przewlekłe otrzymujących haloperidol. Zastosowana metoda chromatografii cieniowej o wysokiej rozdzielności pozwoliła na stwierdzenie, że alosetron nie wpływa na metabolizm haloperidolu.

Objawy niepożądane

Większość danych z badań klinicznych wskazuje na dobrą tolerancję antagonistów receptorów $5HT_3$. Liczba pacjentów zgłaszających objawy niepożądane była większa u chorych otrzymujących większe dawki leków (Lecrubier 1993, de Veagh-Geiss 1992), dotyczyło to wszystkich antagonistów receptorów $5HT_3$ (powyżej 5 mg tropisetronu, 12 mg ondansetronu, 8 mg zakoprydu, 2 mg granisetronu). Najczęstszymi objawami były bóle głowy, zaparcia i nudności. U pojedynczych osób stwierdzano przejściowe skórne reakcje alergiczne (po stosowaniu tropisetronu w dawce przekraczającej 25 mg), podwyższenie aktywności aminotransferaz (ALAT i ASPAT), obrzęk języka, zapalenie żył głębokich (po granisetronie), nerwowość, poczucie senności (dawki powyżej 8 mg zakoprydu). Poczucie senności, znużenia, biegunki, bóle głowy obserwowano także podczas stosowania antagonistów receptorów $5HT_3$ jako środków przeciwwymiotnych w leczeniu chorób nowotworowych (granisetron). W tych przypadkach jednakże objawy są trudne do interpretacji z uwagi na równoczesne stosowanie leczenia farmakologicznego choroby podstawowej. U chorych tych obserwowano także wahania tętna, ciśnienia krwi i ciepłoty ciała (Dobrow 1991, Halperin 1992).

W badaniach klinicznych prowadzonych u zdrowych ochotników (Hall) oraz u chorych z rozpoznaniem lęku napadowego (Lader 1992, Lecrubier 1993) nie obserwowano senności, zmęczenia, obniżenia napięcia mięśniowego, niekorzystnego wpływu na procesy poznawcze (pamięć, uwagę) oraz funkcje psychomotoryczne po podawaniu ondansetronu i tropisetronu. Nie opisywano objawów odstawienia ani zjawiska odbicia po zaprzestaniu stosowania tych leków.

Doniesienia dotyczące występowania objawów niepożądanych z ośrodkowego układu nerwowego są sprzeczne i niejednoznaczne. Opisywano ich obecność przede wszystkim u chorych przyjmujących antagonistów receptorów $5HT_3$ jako leki przeciwwymiotne. Skurcze mięśni, ataksję, a także objawy uszkodzenia nerwów obwodowych obserwowano u pojedynczych chorych leczonych tropisetronem w dawce od 5 do 40 mg (Lee i Plasker 1993).

Objawy pozapiramidowe w postaci drżenia i drętwienia palców, drżenia warg, przymusowych ruchów ust, mimowolnych ruchów zginania ramienia,

stwierdzono po 3 dniach leczenia u 2 chorych otrzymujących ondansetron dożylnie w dawce powyżej 10 mg/24 h (Krstenansky 1994).

U jednego z pacjentów opisywano także opistotonus, sztywność mięśni, spłyconie oddechu. U tego samego chorego nie obserwowano objawów niepożądanych po redukcji dawki ondansetronu do 5 mg (Dobrow 1991, Halperin 1992).

Inni autorzy nie opisywali objawów niepożądanych podczas stosowania antagonistów receptorów 5HT₃ (ondansetron, tropisetron) w przeciętnych dawkach (Burnette 1992, Pisters 1992, Madej 1993).

Nie stwierdzono występowania objawów pozapiramidowych u chorych z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących ondansetron w dawkach 8–37 mg (Costall 1991, de Vaugh-Geiss 1992).

W badaniu wieloośrodkowym w Wielkiej Brytanii u chorych, u których przed włączeniem do próby obserwowano reakcje dystoniczne, późne dyskinezy, akatyzję oraz sztywność mięśni, nasilenie tych objawów (oceniane za pomocą skali Simpson-Agnus) uległo zmniejszeniu po leczeniu ondansetronem (de Vaugh-Geiss 1992).

Nie stwierdzono zwiększenia stężenia prolaktyny i HVA we krwi u chorych po 4 tygodniach leczenia zakoprydem (Newcomer 1992).

Tropisetron (ICS 205–930) jest związkiem indolowym, silnym i selektywnym antagonistą receptorów 5HT₃. Lek ten początkowo znalazł zastosowanie jako środek przeciwwymiotny (podczas stosowania chemioterapii schorzeń nowotworowych), podawany był także w zaburzeniach rytmu (Morganroth 1989) oraz w migrenowych bólach głowy (Ferrari 1991). Z uwagi na obserwowany w badaniach przedklinicznych u zwierząt efekt anksjolityczny tropisetronu, podjęto próby stosowania go u chorych w lęku uogólnionym (Lecrubier 1993).

Farmakodynamika

Podobnie jak inni antagoniści, tropisetron wykazuje duże powinowactwo do receptorów 5HT₃, o czym świadczą niskie stężenia tego związku potrzebne do wypierania z wiązań radioligandów. Porównanie stałej dysocjacji K₁ dla tropisetronu, granisetronu i ondansetronu (przy zastosowaniu radioligandu [3H] GR 65 630) w tkance mózgowej u szczura wynosi odpowiednio: 3,1, 0,6, 2,9 nmol/l (Kilpatrick 1987).

W przeciwieństwie do granisetronu, który nie wykazuje powinowactwa do receptora 5HT₄, tropisetron działa także jako słaby antagonistą receptora 5HT₄ w stężeniach 1000 razy większych niż te, które służą do wiązania receptorów 5HT₃ – wartość K₁ sięga 1000 nmol/l (Bhandari 1991).

Według Richardsona (1985) tropisetron wykazuje także niewielkie powinowactwo do receptorów serotonergicznym 5HT₁, D₁ dopaminergicznym, H₁ histaminowym, muskarynowym i receptorów benzodiazepinowym, a także do adrenergicznych α_1 , α_2 , β_1 i β_2 .

W badaniach tkanki mózgowej u szczurów, przy użyciu metody wiązania radioligandów, tropisetron nie wykazał aktywności w stosunku do receptorów dopaminergicznych D_2 (wartość $K_D > 10\,000$ nmol/l). Sugeruje to, że nie powinien powodować objawów pozapiramidowych (Hamik 1989).

W doświadczeniach u zwierząt wykazano antagonistyczne działanie tropisetronu w stosunku do działania serotoniny (Richardson 1985): podany dożylnie w ilości 1 mg/kg hamował bradykardię u szczurów, wywołaną podaniem serotoniny (odruch von Bezolda-Jarisch), tak silnie, że do ponownego odtworzenia tego odruchu potrzebna była czterokrotnie większa dawka serotoniny. Tropisetron zmniejszał także znacznie nasilenie bólu wywołane śródskórnym podaniem serotoniny. Stwierdzono też właściwości blokowania receptorów $5HT_3$ obwodowych i w ośrodkowym układzie nerwowym.

W badaniach przy użyciu zwierząt (kotów i królików) metodą wiązania radioligandów [^3H] zlokalizowano tropisetron w błonach komórkowych nerwu błędnego i zwoju szyjnego górnego (Hoyer 1987).

W tkance mózgowej u ludzi, największą gęstość miejsc związania receptora stwierdzono w okolicy pólka najdalszego, jądra pasma samotnego, nerwu błędnego, jądra trójdzielnego rdzenia kręgowego oraz substancji galaretowatej na wszystkich poziomach rdzenia kręgowego (Waeber 1988).

Farmakokinetyka

Właściwości farmakokinetyczne tropisetronu, podanego drogą doustną i dożylnie, badano u zdrowych ochotników (Fischer 1992), u osób w podeszłym wieku oraz u chorych z uszkodzoną czynnością nerek i marskością wątroby (de Bruijn 1992). Po podaniu doustnym wchłanianie tropisetronu jest szybkie i prawie całkowite (95% ze 100 mg dawki w ciągu 2,2 h – K. Bruijn 1992). Biodostępność dawki o rozpiętości 5–15 mg wynosi ponad 60%, wzrasta do 100% dla dawek wyższych niż 45 mg (de Bruijn 1992).

Dane farmakokinetyczne u ochotników w starszym wieku nie różniły się w sposób istotny od tych, jakie stwierdzono u młodych, wydaje się więc, że nie ma potrzeby uwzględniania wielkości dawki w zależności od wieku.

W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (z szybkim metabolizowaniem) klirens tropisetronu u pacjentów z marskością wątroby oraz z uszkodzeniem nerek zmniejsza się o 50%. Przy podawanej dawce 5 mg/24 h nie obserwowano jednak u tych chorych zjawiska kumulacji leku (de Bruijn 1992).

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki tropisetronu 20 lub 100 mg (tj. dawek wyższych od stosowanych w onkologii, które sięgają 5 mg) u zdrowych ochotników szczyt stężenia leku we krwi (27,4 mg/l i 173 mg/l) obserwowano od-

powiednio po 1,3 h i 1,1 h (Fischer 1992). Proporcje leku nie zmienionego wynosiły odpowiednio 21% przy stosowaniu 20 mg i 39% przy dawce 100 mg, co wiąże się z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność jest zależna od dawki: dla 20 mg wynosi 52%, dla 100 mg – 66% (Fischer 1992).

Tropisetron wykazuje wysokie powinowactwo do tkanek. Wiązanie z białkami we krwi sięga od 59 do 71% (de Bruijn 1992).

Metabolizm i eliminacja

Tropisetron jest metabolizowany w wątrobie poprzez cytochrom P450 (przy współdziale izoenzymu CYP2 D₆). Klirens metabolizmu tropisetronu jest zmniejszony o 10% u osób z wolnym metabolizmem w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie (Kutz 1993).

Okres półtrwania eliminacji leku wynosi 7,3 h z szybkim metabolizmem do 30,3 h z wolnym metabolizmem (Kutz). Po wielokrotnej, dożylniej dawce tropisetronu 20 do 80 mg/24 h u ochotników z szybkim metabolizmem obserwowano spadek ogólnego klirensu w zależności od dawki. Biodostępność dawki 5 mg tropisetronu wynosi 60% z szybkim metabolizmem, w porównaniu ze 100% u osób z wolnym metabolizmem (Kutz 1993).

Zidentyfikowano 8 metabolitów tropisetronu (Fischer 1992). Jest on metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji w pozycji 5, 6, 7 indolowej części pierścienia (I faza metabolizmu). Powstałe w ten sposób metabolity są następnie łączone z kwasem glukoronidowym lub siarkowym (II faza).

Aktywność farmakologiczna metabolitów nie jest znana. Około 10% leku jest wydalane w stanie niezmienionym w moczu, 70% z moczem w postaci metabolitów, pozostałe 20% z kałem (prawie w całości w charakterze metabolitów) (Fisher 1992).

Tolerancja tropisetronu

W badaniach de Bruijna (1992) po podaniu tropisetronu w dawce 5 mg dziennie zdrowym ochotnikom nie obserwowano objawów toksycznych. Badani dobrze tolerowali pojedynczą dawkę doustną do 150 mg lub 100 mg dożylnie. Objawy niepożądane po podaniu leku w tych dawkach (ból głowy, zaparcia, uczucie zmęczenia) nie były częstsze niż po podaniu placebo.

Po pojedynczej doustnej dawce powyżej 200 mg u 6 ochotników obserwowano jeden raz napad migrenowych bólów głowy oraz jeden incydent silnych bólów brzucha połączonych z wymiotami i spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Wielokrotne, doustne dawki tropisetronu powyżej 50 mg/24 h stosowane przez 14 dni były również dobrze tolerowane. Tygodniowe stosowanie tropisetronu w dawce 100 mg/24 h wiązało się z objawami niepożądanymi w postaci bólów głowy i zaparcia. Wielokrotne dożylnie dawki powyżej

100 mg przez 14 dni były dobrze tolerowane. Obserwowano napad drgawkowy u 1 osoby w dziewiątym dniu leczenia, u której w wywiadzie stwierdzano uraz czaszki i napady drgawkowe przed podaniem leku.

U osób, którym tropisetron podawano jako lek przeciwwymiotny obserwowano dobrą tolerancję leku podczas stosowania dawki 5 mg przez 6 dni, opisywano pojedyncze objawy niepożądane w postaci bólów głowy, zaparć, zmęczenia (de Bruijn 1992). Objawy niepożądane nieco bardziej nasilone i dłużej trwające obserwowano u osób słabiej metabolizujących w porównaniu z intensywnie metabolizującymi.

Kutz (1993) ocenił u zdrowych ochotników (300 osób) tolerancję dawki o rozpiętości 2,5 do 100 mg. Objawy niepożądane w postaci zaparć i bólów głowy stwierdził u 40–50% osób z wolnym metabolizmem oraz u 17% z szybkim metabolizmem.

Toksyczność

Oceniano toksyczność tropisetronu u szczurów, podając doustnie 6, 9, 58 mg/kg/24 h (co stanowi odpowiednio 60, 100 i 580-krotnie większą dawkę w porównaniu z dawką dla człowieka ważącego 50 kg) oraz u psów odpowiednio 2, 6, 18 mg/kg/24 h (co stanowi 20, 60 i 180-krotnie większą dawkę w porównaniu z dawką dla ludzi).

W trwających 2 lata badaniach długoterminowych podawano 5, 15 i 45 mg/kg/24 h tropisetronu u szczurów oraz 1,5, 5 i 15 mg/kg/24 h u psów (Kutz 1993).

Przy podawaniu dużych dawek leku obserwowano zmniejszenie ilości przyjmowanego pożywienia oraz spadek wagi ciała u szczurów zarówno podczas stosowania leku przez okres jednego miesiąca, jak i w ciągu dłuższego czasu. Obserwowano również zmniejszenie liczby erytrocytów i krwinek białych oraz podwyższenie poziomu transaminaz i objawy zapalenia wątroby u szczurów.

Spadek wagi ciała powodowany utratą łaknienia obserwowano również u psów podczas stosowania dużych dawek tropisetronu. Wystąpiły także nudności, wymioty oraz ślinotok. U wszystkich badanych zwierząt podawanie 15 mg/kg/24 h tropisetronu w ciągu 6 tygodni nie powodowało żadnych objawów toksycznych.

Wnioski

Badania przedkliniczne pozwalają na stwierdzenie, że w przeciwieństwie do klasycznych leków neuroleptycznych, antagoniści receptorów 5HT₃ hamują pobudzenie ruchowe u zwierząt, nie redukując podstawowej fizjologicznej aktywności ruchowej (Meltzer 1991). Nie wykazują ogólnego, depresyjnego

wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, tj. objawów sennaści i spowolnienia psychoruchowego (Costall).

Po odstawieniu antagonistów receptorów 5HT₃ nie obserwowano nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych oraz nawrotu pobudzenia ruchowego u zwierząt, związanego ze zjawiskiem odbicia (Costall 1987).

Podanie antagonistów receptorów 5HT₃ nie usuwało stereotypii wywołanych podaniem apomorfiny lub amfetaminy, nie obserwowano także wystąpienia katalepsji u badanych zwierząt. Sugeruje to małe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. W trakcie podawania leków nie obserwowano wzrostu poziomu prolaktyny, kortyzolu i hormonu wzrostu we krwi (Costall 1991, Barnes 1991, Newcomer 1992).

Dane z badań przedklinicznych przemawiają za tym, że antagoniści receptora 5HT₃ mogą posiadać pewne cechy atypowych leków przeciwpsychotycznych, wymaga to jednak potwierdzenia przez dalsze badania kliniczne.

Z analizy dostępnego piśmiennictwa dotyczącego badań klinicznych wynika, że u chorych z rozpoznaniem lęku uogólnionego po zastosowaniu antagonistów receptora 5HT₃ obserwowano efekt anksjolityczny (Lecrubier 1993, Lader 1992). Nie można natomiast ocenić skuteczności antagonistów receptora 5HT₃ u chorych z rozpoznaniem schizofrenii. Wyniki przedstawionych prac trudno jest porównać ze względu na to, że są one nieliczne i nie zawierają wystarczających danych. Tylko jedno badanie prowadzone było w podwójnie ślepej próbie z placebo (Costall), pozostałe doniesienia to opis pojedynczego przypadku (White 1991) oraz badania otwarte bez grup kontrolnych (Newcomer 1992, de Vaugh-Geiss 1992).

Autorzy prac obserwowali większą skuteczność antagonistów receptora 5HT₃ przy stosowaniu niższych dawek leków. Istotne więc wydaje się określenie okna terapeutycznego dla tej grupy leków, co umożliwiłoby ustalenie dawki skutecznej zarówno u chorych z lękiem uogólnionym, jak i dla pacjentów psychotycznych. Wyniki przeprowadzonych badań sygnalizują dobrą tolerancję tej grupy leków i niezbyt nasilone objawy niepożądane. Nie obserwowano objawów z grupy pozapiramidowych.

Reasumując, wyniki przedstawionych prac zachęcają do podjęcia dalszych badań nad skutecznością antagonistów receptorów 5HT₃, zarówno u chorych z rozpoznaniem lęku uogólnionego, jak i schizofrenii. Zastosowanie tej grupy leków u chorych z rozpoznaniem schizofrenii w połączeniu z lekami neuroleptycznymi pozwoliłoby na poszerzenie spektrum terapeutycznego (oddziaływanie również na receptory 5HT₃) oraz być może na uwrażliwienie na klasyczne leki neuroleptyczne, zwiększając skuteczność leczenia.

Piśmiennictwo

1. Abi-Dargham A., Laruelle M., Wong D.T., Robertson D.W., Weinberger D.R., Kleinman J.E.: 5HT₃ receptors in postmortem brains of normal and schizophrenic subjects. Soc. Neurosci Abstr. 1991, 287, 11.

2. Abi-Dargham A., Laruelle M., Lipska B., Jaskiw G.E., Wong D.T., Robertson D.W., Weinberger D.R., Kleinman J.E.: Serotonin 5HT₂ receptors in schizophrenia: a postmortem study of the amygdala. 1993 Jul 9, 616(1-2), 53-57.
3. Artaiiz I., Romero G., Zazpe A., Monge A., Caldero J.M., Roca J., Lasheras B., Del-Rio J.: The pharmacology of VA21B7: an atypical 5HT₂ receptor antagonist with anxiolytic-like properties in animal models. *Psychopharmacology-Berl*, 1995 Jan; 117(2), 137-148.
4. Ashby, Jr., C.R., Jiang L.H., Kasser R.J., Wang R.Y.: Electrophysiological characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the rat medial prefrontal cortex. *J. Pharmacol Exp Ther*, 1990, 251, 171-178.
5. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B., Ironside J.W., Naylor R.J.: Identification and characterisation of 5HT₂ recognition sites in human brain tissue. *J. Neurochem*, 1989, 53, 1787-1793.
6. Barnes N.M., Costall B., Naylor R.J.: [³H]Zacopride identifies 5-HT₂ binding sites in rat entorhinal cortex, *Br J. Pharmacol*, 1988, 94, 391P.
7. Bhandari P., Andrews P.L.R.: Preliminary evidence for the involvement of the putative 5HT₄ receptor in zacopride- and copper sulphate induced vomiting in the ferret. *European Journal of Pharmacology*, 1991, 204, 273-280.
8. Blandina P., Goldfarb B.J., Green J.P.: Activation of a 5-HT₂ receptor releases dopamine from rat striatal slice. *Eur J. Pharmacol*, 1988, 155, 349-350.
9. Burnette P.K., Perkins J.: Parenteral ondansetron for the treatment of chemotherapy- and radiation-induced nausea and vomiting, *Pharmacotherapy* 1992, 12, 120-131.
10. Butler A., Hill J.M., Ireland S.J., Jordan C.C., Tyers M.B.: Pharmacological properties of GR 38032F, a novel antagonist at 5HT₂ receptors. *Br J Pharmacol*, 1988, 94, 397-412.
11. Carboni E., Acquas E., Leone P., Perezani L., Di Chiara G.: 5HT₂ receptor antagonists block morphine- and nicotine-induced place preference conditioning. *Eur. J. Pharmacol*, 1988, 151, 159-160.
12. Carboni E., Acquas E., Frau R., Di Chiara G.: Differential inhibitory effects of a 5HT₂ antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol*, 1989, 164, 515-519.
13. Chen J., van Praag H.M., Gardner E.L.: Activation of 5HT₂ receptor by 1-phenylbiguanide increases dopamine release in the rat nucleus accumbens, *Brain Res*, 1991, 543, 354-357.
14. Christoffersen C.L., Serpa K.A., Meltzer L.T.: Effects of the serotonin-3 (5HT₂) antagonist, GR38082F, on midbrain dopamine (DA) neurons. *Soc Neurosci*, 1988, 339, 13.
15. Cohen M.L., Bloomquist W., Gidda J.S., Lacefield W.: Comparison of the 5HT₂ receptor antagonist properties of ICS 205-930, GR 38032F and zacopride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1989, 248, 197-201.
16. Costall B., Domeney A.M., Kelly M.E., Naylor R.J., Williams P.: 5HT₂ receptor antagonists - preclinical and clinical considerations. *Biol Psychiatry*, 1991, 29, 7S-199S.
17. Costall B., Domeney A.M., Naylor R.J., Tyers M.B.: Effects of the 5HT₂ receptor antagonist, GR38032F, on raised dopaminergic activity in the mesolimbic system of rat and marmoset brain. *Br J Pharmacol*. 1987a, 92, 881-894.
18. Costall B., Domeney A.M., Kelly M.E., Naylor R.J., Tyers M.B.: Antipsychotic potential of GR38032F, a selective antagonist of 5HT₂ receptors in the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.*, 1987b, 90, 89P.
19. Costall B.: Preclinical evidence for the use of ondansetron in schizophrenia and psychoactive substance abuse. The role of ondansetron, a novel 5HT₂ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. *Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry*, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 9-11.
20. Crook T.H.: Effect of ondansetron in age-associated memory impairment. The role of ondansetron, a novel 5HT₂ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. *Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry*, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 21-23.
21. de Bruijn K.M.: Tropisetron: a review of the clinical experience. *Drugs* 1992, 43 (Suppl .3), 11-22.

22. de Veauh-Geiss J., McBain S., Cooksey P., Bell J.M.: The effects of a novel 5-HT₃ antagonist, ondansetron, in schizophrenia. Results from uncontrolled trials. W: Meltzer H.Y. (Ed.), *Novel Antipsychotic Drugs*, Raven Press, New York, 1992, 225–232.
23. Derkach V., Surprenant A., North R.A.: 5HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature*, 1989, 339, 706–709.
24. Dobrow R.B., Coppock M.A., Hosenpud J.R.: Extrapyramidal reaction caused by ondansetron (letter). *J. Clin. Oncol.* 1991, 9, 1921.
25. Dudley M.W., Sorensen S., Ogden A.: The 5-HT₃ antagonist MDL 73,147 resembles clozapine, not haloperidol, in its effect on DA autoreceptor supersensitivity in rat striatum (abstr.), *Soc. Neurosci.* 1989, 15, 6.
26. Ferrari M.D., Wilkinson M., Hirt D., Lataste X., Notter M.: Efficacy of ICS 205–930, a novel 5-hydroxytryptamine₃ (5HT₃) receptor antagonist, in the prevention of migraine attacks. A complex answer to a simple question. 1991, *Pain* 45, 283–291.
27. Fischer V., Baldeck J.P., Tse F.L.S.: Pharmacokinetics and metabolism of the 5-hydroxytryptamine antagonist tropisetron after single oral doses in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 1992, 20, 603–607.
28. Fozard J.R.: The development and early clinical evaluation of selective 5HT₃ receptor antagonists. W: Fozard J.R. (red.): *The peripheral actions of 5-hydroxytryptamine*. New York: Oxford University Press, 1989, 354–376.
29. Gaddum J.H., Picarelli Z.P.: Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol*, 1957, 12, 323.
30. Gupta S.K., Kunka R.L., Metz A., Lloyd T., Rudolph G., Perel J.M.: Effect of alosetron (a new 5HT₃ receptor antagonist) on the pharmacokinetics of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacology*, 1995, 35(2) 202–207.
31. Hagan R.M., Jones B.J., Jordan C.C., Tyers M.B.: Effect of 5HT₃ receptor antagonists on responses to selective activation of mesolimbic dopaminergic pathways in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, 99, 227–232.
32. Hagan R.M., Kilpatrick G.J., Tyers M.B.: Interaction between 5HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology*, 1993, 112, S68–S75.
33. Halperin J.R., Murphy B.: Extrapyramidal reaction to ondansetron. *Cancer*, 1992, 69, 1275.
34. Hamik A., Peroutka S.J.: Differential interactions of traditional and novel antiemetics with dopamine D₂ and 5-hydroxytryptamine₃ receptors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1989, 24, 307–310.
35. Heyden J.A.M. van der, Tulp M.T.M.: The use of conditional avoidance behaviour in predicting antipsychotic activity. *Psychopharmacology*, 1988, 96, S58.
36. Hoyer D., Neijt H.C.: Identification of serotonin 5HT₃ recognition sites by radioligand binding in NG108-15 neuroblastoma-glioma cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 143, 291–292.
37. Jiang L.H., Ashby CR Jr, Kasser R.J., Wang R.Y.: The effect of intraventricular administration of the 5-HT₃ receptor agonist 2-methylserotonin on the release of dopamine in the nucleus accumbens: an in vivo chronocoulometric study. *Brain Res*, 1990, 513, 156–160.
38. Jones B.J., Costall B., Domeney A.M., Kelly M.E., Naylor R.J., Oakley N.R., Tyers M.B.: The potential anxiolytic activity of GR38032F, a 5HT₃ receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 93, 985–993.
39. Karel M., de Bruijn: Tropisetron. A review of the clinical experience. *Drugs* 1992, vol. 43, (Suppl. 3) 11–22.
40. Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyers M.B.: Identification and distribution of 5HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature* 330, 1987, 746–748.
41. Kostowski W.: Neuroprzekazniki i neuromoderatory w ośrodkowym układzie nerwowym, *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*, PZWL. Warszawa 1996, 54–127.
42. Krstenansky P.M.: Extrapyramidal reaction caused by ondansetron. *The Annals of Pharmacotherapy*, Letters, 1994, 28, 280.
43. Kutz K.: Pharmacology, toxicology and human pharmacokinetics of tropisetron. *Annals of Oncology*, 1993, 4 (Suppl. 3) S15–S18.

44. Lader M.H.: Ondansetron in the treatment of anxiety. The role of ondansetron, a novel 5HT₃ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 17–19.
45. Lecrubier Y., Puech A.J., Azcona A., Bailey P.E., Lataste X.: A randomized double-blind placebo-controlled study of tropisetron in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 1993, 112(1), 129–133.
46. Lee C.R., Plosker G.L., Mctavish D.: Tropisetron – A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs* 1993, 46(5), 925–943.
47. Madej G., Krakowski M., Pawinski A., Lasota W., Rogowski W., Skoneczna I.: A comparative study of the use of navoban (ICS 205–930), a 5-HT₃ antagonist, versus a standard antiemetic regimen of dexamethasone and metoclopramide in the treatment of cisplatin-containing chemotherapy, *Drug Invest* 1993, 6(3), 162.
48. McBain S.L., Dineen M., Weller M., Taylor S., Cooksey P., Williams P., Corn T.: Ondansetron. A double blind placebo controlled study in acute schizophrenia. *Schizophr Res* 6, 1992, 112.
49. Meltzer H.Y.: Studies of ondansetron in schizophrenia. The role of ondansetron, a novel 5HT₃ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 25–27.
50. Millson D.S.: The clinical psychopharmacology of ondansetron. The role of ondansetron, a novel 5HT₃ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 13–15.
51. Minabe Y., Ashby C.R., Wang R.Y.: Effects produced by acute and chronic treatment with granisetron alone or in combination with haloperidol on midbrain dopamine neurons. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1992, 2, 127–133.
52. Miyata K., Honda K.: Serotonin 5HT₃ receptors: antagonists and their pharmacological profiles. *Nippon-Yakurigaku-Zasshi*. 1994 Sep; 104(3), 143–152.
53. Morganroth J., McGinn C.: Anti-arrhythmic effect of a 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonist, ICS 205–930. *American Journal of Cardiology*, 1988, 61, 470–471.
54. Nelson D.R., Thomas D.R.: [³H]BRL43694 (Granisetron), a specific ligand for 5HT₃ binding sites in rat brain cortical membranes. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38, 1693–1695.
55. Newcomer J.W., Faustman W.O., Zipursky R.B., Csernansky J.G.: Zacopride in schizophrenia: a single-blind serotonin type 3 antagonist trial, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 751–752.
56. Oakley N.R., Jones B.J., Tyers M.B., Costall B., Domeney A.M.: The effect of GR38032F on alcohol consumption in the marmoset. *Br. J. Pharmacol.* 1988, 96, 870P.
57. Palfreyman M.G., Sorensen S.M., Baron B.M., Humphreys T.M., Moser P., Dudley M.W.: Antipsychotic potential of 5-HT₃. Preclinical data. *Novel Antipsychotic Drugs*, 1992, 211–221.
58. Peroutka S.J., Hamik A.: [³H]Quipazine labels 5HT₃ recognition sites in rat cortical membranes. *Eur J Pharmacol*, 1988, 148, 297–299.
59. Pratt G.D., Bowery N.G.: The 5HT₃ receptor ligand, [³H]-BRL43694, binds to presynaptic sites in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neuropharmacology*, 1989, 28, 1367–1376.
60. Reith M.E.A.: 5HT₃ antagonists attenuate cocaine-induced locomotion in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 186, 327–330.
61. Richardson B.P., Engel G., Donatsch P., Stadler P.A.: Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, 1985, 316, 126–131.
62. Sanger G.J., Nelson D.R.: Selective and functional 5 hydroxytryptamine₃ receptor antagonism by BRL 43694 (granisetron). *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 159, 113–124.
63. Schmidt C.J., Black C.K.: The putative 5HT₃ agonist phenylbiguanide induces carrier-mediated release of [³H]dopamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1989 167, 309–310.

64. Sellers E.M., Romach M.K., Frecker R.C., Higgins G.A.: Efficacy of the 5HT₃ antagonist in the treatment of psychiatric disorders. The role of ondansetron, a novel 5HT₃ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 29–31.
65. Sorensen S.M., Humphreys T.M., Palfreyman M.G.: Effect of acute and chronic MDL 73,147EF, a 5HT₃ receptor antagonist, on A9 and A10 dopamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 163, 115–118.
66. Tyers M.B.: Neuropharmacological properties of ondansetron and its potential in treating anxiety and cognitive dysfunction. The role of ondansetron, a novel 5HT₃ antagonist, in the treatment of psychiatric disorders. Satellite Symposium of 5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Italy, 1991, Abstracts by Gardiner-Caldwell Communications Ltd., UK 1991, 5–7.
67. Tyers M.B.: 5HT₃ receptors. In: *The neuropharmacology of serotonin*. *Ann NY Acad Sci* 600, 1990, 194–205.
68. Waeber C., Dixon K., Hoyer D., Palacios J.M.: Localization by autoradiography of neuronal 5HT₃ receptors in the mouse CNS. *Eur J Pharmacol*, 1988, 151, 351–352.
69. White A., Corn T.H., Feetham C., Faulconbridge C.: Ondansetron in treatment of schizophrenia. *The Lancet*, 1991, Vol 337, May 11, 1173.
70. Wozniak K.M., Pert A., Linnoila M.: Antagonism of 5HT₃ receptors attenuates the effects of ethanol on extracellular dopamine. *Eur J Pharmacol*, 1990, 187, 287–289.