

Neuroprzekaznictwo chemiczne i działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym

36

WPROWADZENIE

Działanie mózgu jest podstawowym i najważniejszym aspektem fizjologicznym, który odpowiada za różnice między ludźmi a innymi gatunkami. Zaburzenia funkcjonowania mózgu, niezależnie od ich pierwotnego czy wtórnego charakteru wynikającego z niewłaściwej pracy innych układów, są ogromnym wyzwaniem społecznym i polem do działania, w którym farmakologiczna interwencja odgrywa kluczową rolę. W tym rozdziale omówiono podstawowe zasady neurofarmakologii, które stanowią większość przedstawionego poniżej materiału.

WSTĘP

Zrozumienie działania leków i substancji na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest nadzwyczaj istotne z dwóch powodów. Po pierwsze, leki i substancje o działaniu ośrodkowym są niezwykle ważne dla człowieka. Nie tylko mają one ogromne znaczenie terapeutyczne¹, ale są także używane ze względów pozamedycznych (np. alkohol, herbata i kawa, kannabinoidy, nikotyna, opioidy, amfetaminy). Po drugie, czynnościowo OUN jest znacznie bardziej złożony niż jakikolwiek inny układ w organizmie, a to czyni zrozumienie efektów działania leków i substancji znacznie trudniejszym. Związek pomiędzy zachowaniem pojedynczych komórek a organem jako całością jest daleko mniej bezpośredni w mózgu w porównaniu z innymi narządami. Obecnie powiązania między działaniem leku (substancji) na poziomie biochemicznym i komórkowym a jego (jej) wpływem na funkcjonowanie mózgu pozostają w większości nieznanne. Techniki neuroobrazowania mózgu zaczynają pozwalać na odkrycie związków pomiędzy aktywnością określonych obszarów mózgu a procesami myślowymi i to narzędzie jest coraz częściej używane do badania działania leków. Niemniej jednak względnie duża rozdzielczość metod neuroobrazowania (w skali milimetrowej) jest daleka od możliwości śledzenia zdarzeń na poziomie pojedynczych neuronów i synaps. W przeciwieństwie do stałego postępu w rozumieniu efektów komórkowych i biochemicznych powodowanych przez ośrodkowo działające leki (substancje) i ciągłego zwiększania udziału technik neuroobrazowania w badaniu funkcjonowania mózgu; rozdźwięk pomiędzy rozumieniem działania leków na poziomie komórkowym a poziomem funkcjonalnym i behawioralnym pozostaje w większości bardzo duży.

W niektórych przypadkach zrozumienie funkcjonowania mózgu oraz wpływu na to funkcjonowanie leków

(substancji) jest bardziej zaawansowane. Istnieje oczywiście związek pomiędzy drogami dopaminowymi w układzie pozapiramidowym i działaniem leków w osłabianiu lub nasilaniu objawów choroby Parkinsona (zob. rozdz. 39). Wiele ośrodkowo działających leków używa się do leczenia zaburzeń psychicznych zdefiniowanych na podstawie raczej ich symptomatologii niż przyczyn lub objawów klinicznych, czy też badań naukowych. Stan określanej mianem schizofrenii lub depresji na podstawie charakterystycznych objawów składa się z kilku różnych zaburzeń powodowanych przez odmienne mechanizmy i odpowiadających na leki w różny sposób. Nie szczędzi się wysiłków w celu określenia biologicznej podstawy zaburzeń psychicznych – koniecznego kroku do poprawy projektowania lepszych leków – jednak jest to zadanie trudne, a postęp wolny.

W rozdziale tym dokonano przeglądu podstawowych zasad rządzących działaniem leków w OUN. Większość leków neuroaktywnych działa poprzez interferencję z sygnałami chemicznymi leżącymi u podłoża funkcjonowania mózgu. W następnych dwóch rozdziałach przedstawiono główne układy neuroprzekaznikowe w OUN i drogi, poprzez które leki na nie wpływają. Rozdział 39 ogniskuje się na chorobach neurodegeneracyjnych, a pozostałe rozdziały tej części poświęcono najważniejszym grupom leków neuroaktywnych, które są obecnie w użytku.

Podstawowe informacje znajdują się w podręcznikach neurobiologii, takich jak: Kandel i in. (2006) oraz Bear i in. (2006), a także neurofarmakologii, np. Nestler i in. (2008) czy Iversen i in. (2009).

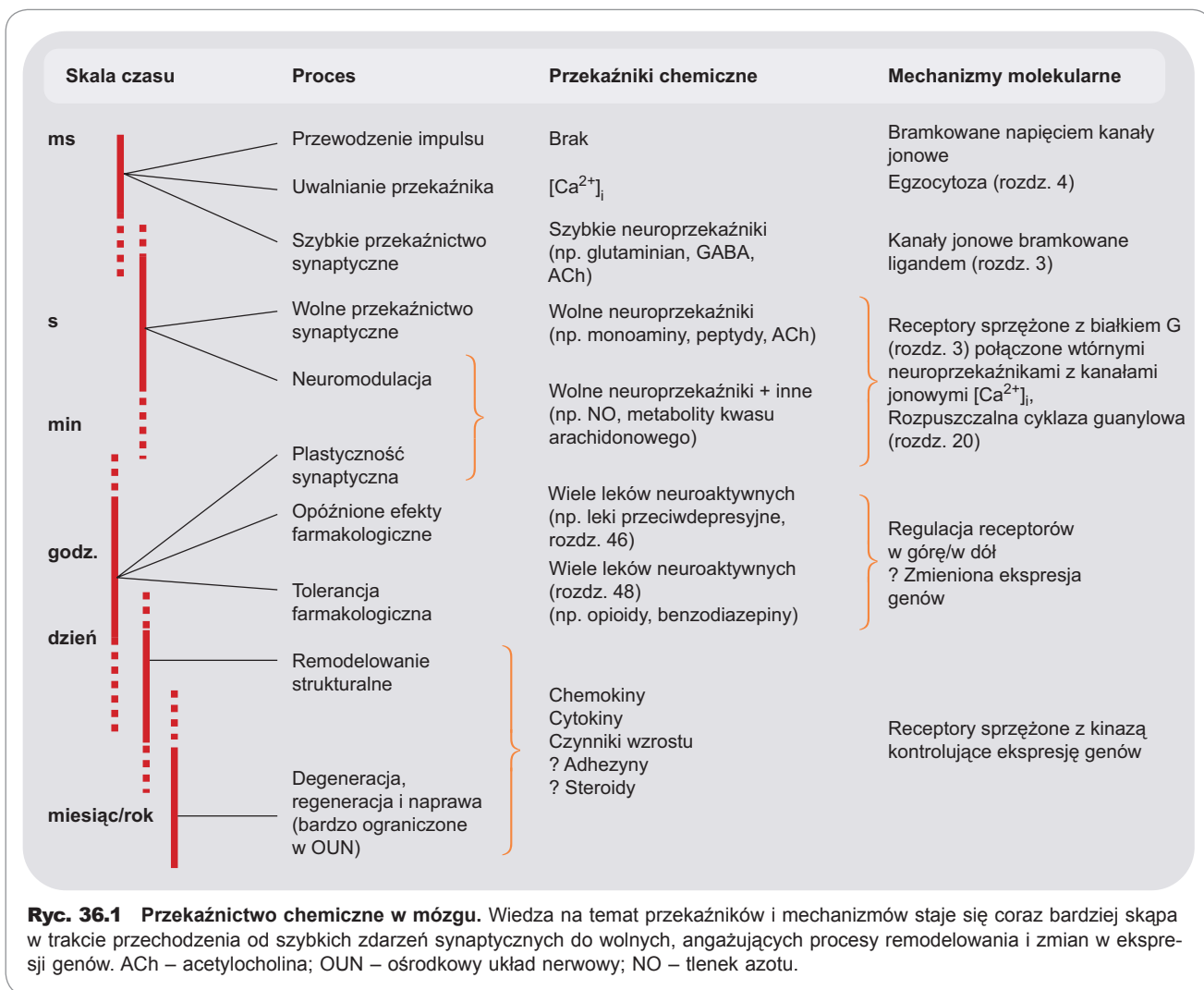
PRZEKAŹNICTWO CHEMICZNE W OUN

Mózg (podobnie jak każdy inny narząd w organizmie!) jest w zasadzie urządzeniem chemicznym; kontroluje główne funkcje organizmów wyższych w skali czasowej wahającej się od milisekund (np. odbicie tenisowego podania z szybkością 160 km/godz.) do lat (np. umiejętność jazdy na rowerze)². Mechanizmy neuroprzekaznictwa chemicznego obejmują odpowiednio szeroki zakres, co przedstawiono ogólnie na ryc. 36.1. Obecnie wiadomo już dużo na temat efektów leków w tzw. szybkim zakresie neuroprzekaznictwa – przewodnictwa synaptycznego i neuromodulacji, ale znacznie mniej na temat długotrwałych procesów adaptacyjnych, chociaż nie ulega wątpliwości, że właśnie one odgrywają ogromną rolę w zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych, które odpowiadają na leczenie farmakologiczne.

Oryginalny koncept neuroprzekaznictwa zakłada uwalnianie przez jeden neuron substancji, która działa szybko, krótko i na krótkim odcinku błony przylegającego (postsynaptycznego) neuronu, powodując pobudzenie lub hamowanie. Zasady omówione w rozdz. 12

¹ W Wielkiej Brytanii w latach 2008–2009 przepisano 145 milionów recept (co stanowiło ok. 20% wszystkich recept) na leki działające na OUN, o koszcie 1,7 miliarda funtów. Średnio na osobę w tym okresie przypadły dwa ośrodkowo działające leki.

² Zapamiętywanie nazw leków i podstawowych faktów farmakologicznych wydaje się lokować w środkowej części tego zakresu (przesunięte nieco ku wartościom krótszym).



Ryc. 36.1 Przeکاżnictwo chemiczne w mózgu. Wiedza na temat przeکاżników i mechanizmów staje się coraz bardziej skąpa w trakcie przechodzenia od szybkich zdarzeń synaptycznych do wolnych, angażujących procesy remodelowania i zmian w ekspresji genów. ACh – acetylocholina; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; NO – tlenek azotu.

mają zastosowanie zarówno do ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Obecnie jest oczywiste, że chemiczne mediatory w mózgu mogą wywoływać powolne i długotrwałe efekty; działają raczej w sposób „rozlany” w istotnej odległości od miejsca uwolnienia; mogą powodować różnorodne efekty, np. syntezę neuroprzeکاżnika, ekspresję receptorów dla neuroprzeکاżnika i zmianę morfologii neuronu, poza wpływem na przewodnictwo jonowe postsynaptycznej błony komórkowej. Określenia *neuromodulator* używa się często w odniesieniu do przeکاżnika, którego działanie nie w pełni odpowiada oryginalnej koncepcji neuroprzeکاżnika. Określenie to nie jest jednoznacznie zdefiniowane i obejmuje nie tylko działające na dużej powierzchni przeکاżniki peptydowe, ale także mediatory, takie jak tlenek azotu (NO) i metabolity kwasu arachidonowego, które nie są magazynowane i uwalniane jak podstawowe neuroprzeکاżniki i mogą pochodzić z komórek nieneuronalnych, zwłaszcza z gleju, a także z neuronów. Ogólnie *neuromodulacja* odnosi się do plastyczności synaptycznej, włączając w to krótkotrwałe efekty fizjologiczne, takie jak regulacja presynaptycznego uwalniania przeکاżnika lub postsynaptyczna pobudliwość. Dłuższe efekty *neurotropowe* są zaangażowane w regulację wzrostu i morfologii neuronów oraz ich własności funkcjonalne. Tabela 36.1 przedstawia rodzaje chemicznych mediatorów, które działają w OUN.

Komórki glejowe, a zwłaszcza astrocyty, które są głównymi komórkami nieneuronalnymi w OUN i przewyż-

szają liczbę neuronów w stosunku 10:1, także odgrywają rolę w przeکاżnictwie. Chociaż kiedyś przypisywano im głównie znaczenie komórek podtrzymujących, których podstawowym zadaniem miała być opieka nad wymagającymi neuronami, obecnie coraz częściej traktuje się je jako „niepobudliwe neurony” mające możliwości komunikowania się (zob. Barres, 2008), chociaż w odniesieniu do skali czasowej dłuższej niż charakterystyczna dla neuronów. Komórki glejowe mają receptory i czynniki transportujące w podobnym zakresie jak neurony i także uwalniają różnorodne mediatory, włączając glutaminian, D-serynę, mediatory lipidowe i czynniki wzrostu. Odpowiadają na sygnały chemiczne wysyłane przez neurony oraz przez sąsiadujące astrocyty i komórki mikrogleju (odpowiadające makrofagom i działające w dużym stopniu jak komórki zapalne w tkankach obwodowych). Elektryczne sprzężenie pomiędzy astrocytami powoduje, że często odpowiadają wspólnie w danym obszarze mózgu, w ten sposób kontrolując chemiczne środowisko, w którym działają neurony. Chociaż nie przewodzą potencjałów czynnościowych i nie wysyłają sygnałów do innych części organizmu, to jednak astrocyty są bardzo podobne do neuronów i odgrywają zasadniczą rolę komunikacyjną w obrębie mózgu. Ponieważ badania *in situ* w odniesieniu do astrocytów są trudne do przeprowadzenia, nasza wiedza na temat ich funkcjonowania i odpowiedzi na leki jest nadal fragmentaryczna. Niemniej jednak tę dziedzinę badań należy uważnie obserwować.

Tabela 36.1 Rodzaje mediatorów chemicznych w ośrodkowym układzie nerwowym

Rodzaj przekaźnika ^a	Przykłady	Miejsce działania	Główna funkcja
Powszechne przekaźniki małocząsteczkowe	Glutaminian, GABA, acetylocholina, dopamina, 5-hydroksytryptamina itp.	Bramkowane ligandem kanały jonowe Receptory sprzężone z białkiem G	Szybkie i wolne neuroprze- kaźnictwo synaptyczne Neuromodulacja
Neuropeptydy	Substancja P, neuropeptyd Y, endorfiny, czynnik uwalniający kortykotropinę itp.	Receptory sprzężone z białkiem G	Neuromodulacja
Przekaźniki lipidowe	Prostaglandyny, endogenne kannabinoidy	Receptory sprzężone z białkiem G	Neuromodulacja
Tlenek azotu	–	Cyklaza guanylowa	Neuromodulacja
Neurotrofyny, cytokiny	Czynnik wzrostu nerwowego, neurotro- powy czynnik pochodzenia mózgowego, interleukina-1	Receptory sprzężone z kinazą	Wzrost i przeżywanie nerwów, plastyczność funkcjonalna
Steroidy	Androgeny, estrogeny	Receptory jądrowe i błonowe	Plastyczność funkcjonalna

^a Farmakologia ośrodkowego układu nerwowego ogniskuje się obecnie przede wszystkim na przekaźnikach małocząsteczkowych, a w mniejszym stopniu na neuropeptydach. Trwają badania nad znalezieniem terapeutycznych punktów uchwytu dla innych rodzajów przekaźników.

Przekaźnictwo chemiczne w ośrodkowym układzie nerwowym



- Podstawowe procesy przekaźnictwa synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym są w zasadzie podobne do spotykanych na obwodzie (rozdz. 12).
- Komórki glejowe, zwłaszcza astrocyty, biorą czynny udział w chemicznym przesyłaniu sygnałów, działając jak „niepobudliwe neurony”.
- Określenia *neuroprzekaźnik*, *neuromodulator* i *czynnik neurotropowy* odnoszą się do przekaźników chemicznych, które działają w różnych skalach czasowych. Ogólnie rzecz ujmując:
 - *neuroprzekaźniki* są uwalniane z zakończeń presynaptycznych i wywołują szybkie odpowiedzi pobudzające lub hamujące w neuronach postsynaptycznych;
 - szybkie neuroprzekaźniki (np. glutaminian, GABA) działają poprzez bramkowane ligandem kanały jonowe;
 - wolne neuroprzekaźniki i neuromodulatory (np. dopamina, neuropeptydy, prostanoidy) działają głównie poprzez receptory sprzężone z białkiem G;
 - *neuromodulatory* są uwalniane przez neurony oraz astrocyty i wywołują w dłuższej perspektywie czasowej odpowiedzi pre- lub postsynaptyczne;
 - *czynniki neurotropowe* są uwalniane głównie przez komórki nieneuronalne i oddziałują na receptory sprzężone z kinazą tyrozynową, regulujące ekspresję genów i kontrolujące wzrost neuronów oraz ich charakterystykę fenotypową.
- Ten sam przekaźnik (np. glutaminian, 5-hydroksytryptamina, acetylocholina) może działać zarówno poprzez kanały bramkowane ligandem, jak i receptory sprzężone z białkiem G oraz pełnić funkcję zarówno neuroprzekaźnika, jak i neuromodulatora.
- Wiele przekaźników chemicznych, włączając glutaminian, tlenek azotu i metabolity kwasu arachidonowego, może powstawać zarówno w gleju, jak i w neuronach.
- Wiele przekaźników (np. cytokiny, hemokiny, czynniki wzrostu i steroidy) kontroluje długotrwałe zmiany w mózgu (np. plastyczność synaptyczną i remodeling) głównie poprzez wpływ na transkrypcję genów.

PUNKTY UCHWYTU DZIAŁANIA LEKÓW

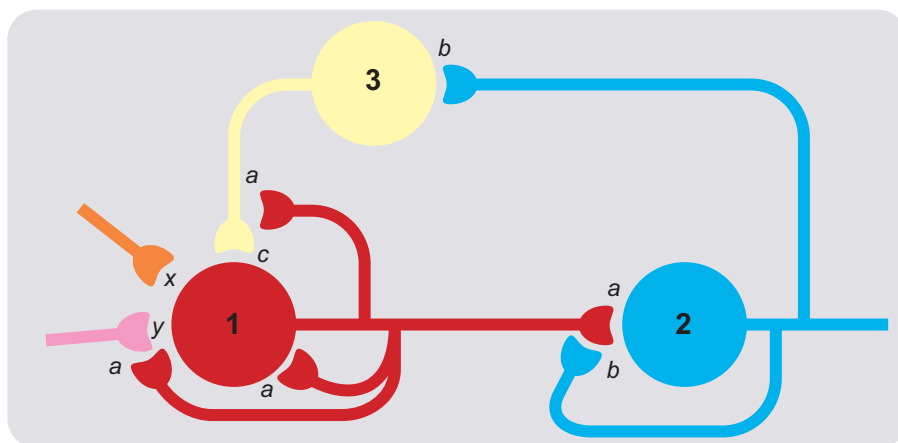
▼ W ramach podsumowania problemów dyskusowanych w rozdz. 2 i 3 warto przypomnieć, że leki neuroaktywne działają na jeden z czterech typów docelowych białek, a mianowicie kanały jonowe, receptory, enzymy i białka transportujące. Z czterech głównych rodzin receptorowych – receptorów jonotropowych, receptorów sprzężonych z białkiem G, receptorów połączonych z kinazą i receptorów jądrowych – celem działania obecnie dostępnych leków są pierwsze dwie.

W ostatnich dwóch, trzech dekadach wiedza o punktach uchwytu działania leków w OUN rosła bardzo szybko, o czym dalej.

- Wykryto co najmniej 40 mediatorów małocząsteczkowych i peptydowych, a znaczenie innych, różniących się od klasycznych mediatorów, przekaźników – tlenku azotu, eikozanoidów, czynników wzrostu itp. – jest obecnie oczywiste (zob. Baraňano i in., 2001).
- Wykazano molekularną różnorodność znanych cząsteczek receptorowych i kanałów jonowych (zob. rozdz. 3).
- Wszystkie receptory i kanały występują w przynajmniej 3–4 (często więcej) podtypach, z charakterystyczną lokalizacją w różnych obszarach mózgu. W większości przypadków dopiero zaczyna się odkrywać znaczenie tej różnorodności receptorowej na poziomie czynnościowym poprzez badania na zwierzętach transgenicznych pozbawionych danego genu lub z wprowadzonym różnorodność punktów uchwytu działania leków stwarza możliwość zaprojektowania leków ze zwiększoną wybiórczością działania, np. oddziałujących na jeden rodzaj receptorów GABA_A bez wpływu na pozostałe rodzaje (zob. rozdz. 43). Potencjał tego typu nowego działania w odniesieniu do innowacyjnych leków stosowanych w chorobach neurologicznych i psychicznych jest duży, ale jak dotąd względnie niewykorzystany.
- Obecnie bardziej zrozumiała jest patofizjologia neurodegeneracji w takich stanach jak choroba Alzheimera i udar mózgu (zob. rozdz. 39) oraz zanotowano postęp w rozumieniu mechanizmów uzależnienia (zob. rozdz. 48). Osiągnięcia te sugerują nowe strategie w leczeniu wymienionych powyżej ciężkich schorzeń. Inne dziedziny badań mózgu (np. neurobiologia padaczki, schizofrenia i depresje) rozwijają się wolniej, ale i tak dokonał się istotny postęp.

DZIAŁANIE LEKÓW W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Jak już podkreślono, mechanizmy molekularne i komórkowe dotyczące działania leków w OUN i obwodowym



Ryc. 36.2 Uproszczony schemat połączeń neuronalnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Neurony 1, 2 i 3 uwalniają odpowiednio przekąźniki a, b i c, które mogą być pobudzające lub hamujące. Wypustki neuronu 1 kończą się na neuronie 2, ale także na samym neuronie 1 oraz na zakończeniach presynaptycznych innych neuronów, które tworzą synapsy z neuronem 1. Neuron 2 także wpływa zwrotnie na neuron 1 poprzez interneuron 3. Przekąźniki (x i y) uwolnione przez inne neurony działają na neuron 1. Nawet w przypadku tak prostej sieci efekty końcowe leków wpływających na dany układ przekąźnikowy są trudne do przewidzenia.

układzie nerwowym są w zasadzie podobne. Zrozumienie, jak leki wpływają na funkcjonowanie mózgu, jest jednakże trudne z kilku powodów. Jednym z nich jest złożoność połączeń neuronalnych w mózgu. Rycina 36.2 przedstawia w sposób schematyczny rodzaj wzajemnych połączeń, które występują typowo na przykładzie neuronu noradrenergicznego w miejscu sinawym (*locus coeruleus*; zob. rozdz. 38), określonego na schemacie jako **neuron 1** uwalniający **przekąźnik a** ze swych zakończeń. Uwalnianie a wpływa na **neuron 2** (uwalniający **przekąźnik b**) oraz na neuron 1 przez bezpośrednie sprzężenie zwrotne i, pośrednio, poprzez wpływ na zakończenia presynaptyczne dochodzące do neuronu 1. Generowanie impulsów przez neuron 2 także wpływa na układ, częściowo przez międzyneuronalne połączenia (**neuron 3** uwalniający **przekąźnik c**). Nawet na tym znacznie uproszczonym poziomie działanie na układ w charakterze blokowania lub nasilania uwalniania albo działania jednego bądź drugiego neuroprzekąźnika są trudne do przewidzenia i będą istotnie zależeć od względnej siły różnych pobudzających i hamujących połączeń synaptycznych i od unerwienia zewnętrznego (x i y na schemacie). A do złożoności międzyneuronalnych połączeń należy jeszcze dodać wspomniany już wpływ komórek glejowych.

Kolejnym ważnym czynnikiem komplikującym jest fakt wtórnych procesów adaptacyjnych wywołanych przez spowodowane lekami zakłócenia w działaniu układu. A oto typowy przykład: wzrostowi w uwalnianiu przekąźnika lub interferencji z wchłanianiem zwrotnym przekąźnika przeciwdziała hamowanie syntezy przekąźnika, zwiększona ekspresja białek transportujących lub zmniejszenie ekspresji receptorów. Zmiany te, które wymagają zmienionej ekspresji genów, zwykle potrzebują czasu (godzin, dni lub tygodni) do ujawnienia się i nie są obserwowane w ostrych doświadczeniach farmakologicznych.

W warunkach klinicznych efekty terapeutyczne leków psychotropowych pojawiają się po tygodniach podawania, więc prawdopodobnie są wynikiem raczej zmian adaptacyjnych niż bezpośredniego działania farmakodynamicznego. Zostało to dobrze udowodnione w przypad-

ku leków przeciwdepresyjnych (rozd. 46) i niektórych przeciwpsychotycznych (rozd. 45). Rozwój uzależnienia wobec takich leków jak opioidy, pochodne benzodiazepiny i leki psychostymulujące przebiega stopniowo w podobny sposób (rozd. 48). Dlatego należy brać pod uwagę nie tylko pierwotne oddziaływanie leku z jego punktem uchwytu, ale także wtórną odpowiedź mózgu na efekt początkowy; często właśnie wtórna odpowiedź, a nie efekt początkowy, prowadzi do pożądanego działania klinicznego.

BARIERA KREW-MÓZG

▼ Kolejnym ważnym czynnikiem w farmakologii OUN jest obecność bariery krew-mózg (zob. rozdz. 8), przez którą przejście

Działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym



- Podstawowe typy punktów uchwytu działania leków (kanały jonowe, receptory, enzymy i białka transportujące) opisane w rozdz. 3 występują w ośrodkowym układzie nerwowym i na obwodzie.
- Większość tych punktów uchwytu występuje w kilku różnych izoformach cząsteczkowych, co powoduje niewielkie różnice w ich funkcjonowaniu i farmakologii.
- Wiele z obecnie dostępnych leków neuroaktywnych jest względnie niespecyficznych, oddziałujących na różne punkty uchwytu, z których najważniejsze to receptory, kanały jonowe i czynniki transportujące.
- Związek między profilem farmakologicznym a efektem terapeutycznym leków neuroaktywnych jest często niejasny.
- Wolno rozwijające się wtórne efekty w odpowiedzi na pierwotną interakcję leku z jego punktem uchwytu są często niezwykle istotne (np. opóźniona efektywność leków przeciwdepresyjnych oraz tolerancja i uzależnienie od opioidów).

Tabela 36.1 Ogólna klasyfikacja leków/substancji działających na ośrodkowy układ nerwowy

Grupa	Definicja	Przykłady	Odpowiedni rozdział
Środki znieczulenia ogólnego	Służą do wywołania znieczulenia chirurgicznego	Izofluran, propofol	40
Leki przeciwbólowe	Leki stosowane klinicznie do kontroli bólu	Opiaty, karbamazepina, gabapentyna	41
Leki przeciwlękowe i uspokajające Synonimy: nasenne, małe trunkwilizatory	Leki zmniejszające lęk i powodujące sen	Benzodiazepiny	43
Leki przeciwpadaczkowe Synonim: przeciwdrgawkowe	Stosowane do zmniejszenia liczby napadów padaczkowych	Karbamazepina, walproinian, lamotrygina	44
Leki przeciwpsychotyczne Synonimy: neuroleptyczne ^a , przeciwschizofreniczne, duże trunkwilizatory	Stosowane do zmniejszenia objawów schizofrenii	Klozapina, haloperidol, risperidon	45
Leki przeciwdepresyjne	Leki zmniejszające objawy depresji	Wybiórcze inhibitory wychwytu serotoniny, leki trójpierścieniowe, inhibitory monoaminooksydazy	46
Środki pobudzające psychomotorycznie Synonim: psychostymulujące	Środki wywołujące bezsenność i euforię	Amfetamina, kokaina, metylofenidat, kofeina	47
Środki psychotromimetyczne Synonimy: halucynogeny, psychodysleptyki	Powodują zakłócenia postrzegania (szczególnie halucynacje wzrokowe) i zachowania, które nie mogą być jednoznacznie określone jako sedacja lub pobudzenie	Dietyloamid kwasu lizergowego, meskalina, fencyklidyna	47
Leki wzmagające procesy kognitywne ^b Synonim: nootropowe	Leki wzmagające pamięć i procesy kognitywne	Inhibitory acetylocholinesterazy: donepezil, galantamina, rywastygmina Antagoniści receptora NMDA: memantyna Inne: piracetam	39 37

^a Te dziwne określenia są pozostałościami klasyfikacji zaproponowanej w roku 1903 przez Janeta, który wyróżnił psycholeptyki (depresanty funkcji psychicznych), psychoanaleptyki (pobudzające funkcje psychiczne) i psychodysleptyki (środki zaburzające funkcje psychiczne). Określenie neuroleptyki (dosłownie „chwytający nerw”) ukuto 50 lat później w celu scharakteryzowania leków podobnych do chlorpromazyny. Stało się ono popularne prawdopodobnie bardziej dzięki krótkiemu brzmieniu niż dosłownemu znaczeniu.

^b Leki te można rozpatrywać w kategorii życzeniowej ze względu na fakt, że wiele grup leków poprawiających pamięć i uczenie się w testach na zwierzętach – nie sprawdziło się potem u ludzi.

wymaga od cząsteczek leku (substancji) raczej penetracji przez komórki śródbłonna naczyniowego niż przedostania się pomiędzy nimi. Generalnie tylko małe i niespolaryzowane cząsteczki mogą biernie przenikać przez błony komórkowe. Niektóre leki psychoaktywne mogą przechodzić przez barierę krew-mózg właśnie tym sposobem, lecz duża ich część używa w tym celu czynników transportujących, które albo ułatwiają wejście do mózgu, albo też je zmniejszają poprzez wypompowywanie związków z wnętrza komórek śródbłonna z powrotem do łożyska naczyniowego. Do leków, które w ten sposób przenikają do mózgu, należą **L-dopa** (rozd. 39), **walproinian** (rozd. 44) oraz różni antagoniści receptorów histaminowych o działaniu sedatywnym (rozd. 17). Czynne usuwanie leków z mózgu odbywa się za pośrednictwem glikoproteiny P, czyli zależnego od ATP czynnika transportującego leki, oraz odpowiedniego białkowego czynnika transportującego (zob. rozdz. 8). Do leków usuwanych w ten sposób z mózgu należy wiele leków przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych, podczas gdy stężenia mózgowe niektórych leków działających na OUN – włączając niektóre opioidy, leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwpadaczkowe – mogą zostać ograniczane poprzez ten aktywny proces usuwania.

PODZIAŁ LEKÓW PSYCHOTROPOWYCH

Leki psychotropowe można zdefiniować jako leki wpływające na nastrój i zachowanie. Ponieważ te wykładniki

funkcjonowania mózgu są trudne do określenia i zmierzania, więc nie dają podstawy do klasyfikacji leków psychotropowych. Jednocześnie jednak można spotkać zawiłą mieszankę podziałów odnoszących się do budowy chemicznej (*benzodiazepiny, butyrofenony* itp.), mechanizmu biochemicznego (*inhibitory monoaminooksydazy, inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny* itp.), działania behawioralnego (*halucynogeny, leki pobudzające psychomotorycznie*) lub zastosowania klinicznego (*leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe* itp.), razem z pewną liczbą leków trudno poddających się klasyfikacji (*atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki nootropowe*).

Jednakże narzekanie na terminologię jest bezowocne. Ogólną klasyfikację przedstawioną w tab. 36.2 oparto na zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia; chociaż nie bez wad, to jednak dostarcza podstaw do zapoznania się z prezentowanym w następnych rozdziałach (37–48) materiałem.

Niektóre leki trudno umieścić w proponowanym schemacie, odnosi się to np. do **litu** (zob. rozdz. 46), który jest stosowany w leczeniu psychozy dwubiegunowej, a także do **ketaminy** (zob. rozdz. 40), którą zalicza się do dysocjacyjnych anestetyków i która wywołuje efekty psychotropowe raczej odpowiadającym tym wywoływany przez fencyklidynę.