

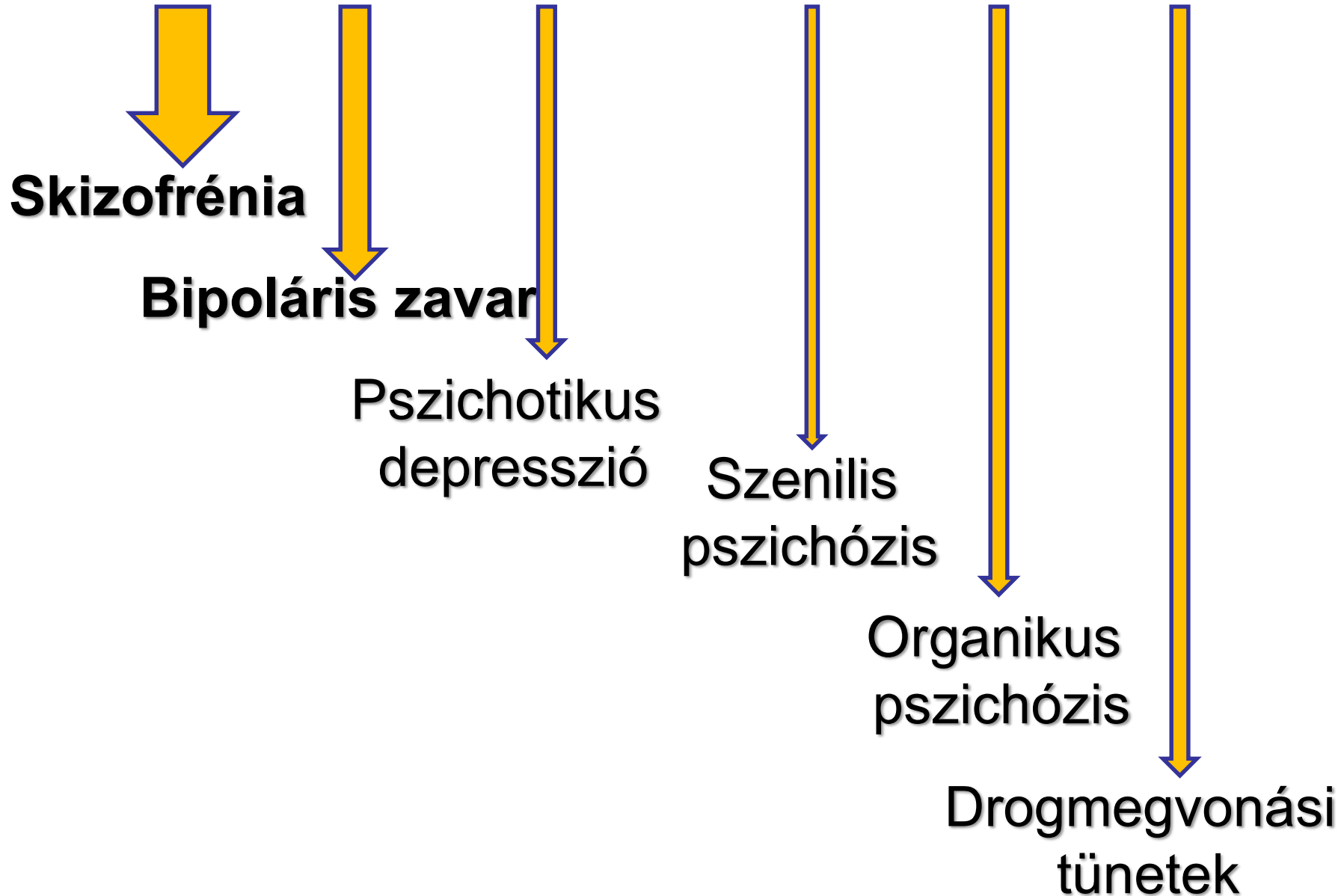
# **ANTIPSZICHOTIKUMOK**

**DR. AL-KHRASANI MAHMOUD**

Semmelweis Egyetem  
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet.

**2019**

# ANTIPSZICHOTIKUMOK



# ANTIPSZICHOTIKUMOK



Első generáció  
Típusos

↑ Extrapyramidalis mellék hatások



III-generáció



Második generáció  
atípusos

csökkent Extrapyramidalis mellék hatások

# TERMINOLÓGIA

Klórpromazin (vegetatív stabilizátor, Laborit 1952)



Klórpromazin (hibernálás, Delay és Deniker 1952  
majd major trankvillánsok)



Neuroleptikumok (EP mellékhatás)



Neuroleptikumok (klozapin, EP tünetek nélkül)



Tipusos neuroleptikumok (EP mh) ↔ Atipusos neuroleptikumok (Nincs EP mh)



# ANTIPSZICHOTIKUMOK

# SKIZOFRÉNIA

## POZITÍV TŰNETEK

- Hallucinációk.
- Téveszmék.
- A valósággal való kapcsolat elvesztése.
- A valóság torzítás.
- Gondolatzavar.
- Ellentmondó gondolatok (ambivalencia).
- Paranoia - (rendszerezett téveszmék).
- Bizarr viselkedés.
- Szóbeli, fizikai agresszió, ellenséges attitűd.

# SKIZOFRÉNIA

## NEGATÍV TÜNETEK

- Lassult gondolkodás.
- Magábazárkózottság (antiszociális viselkedés).
- Anhedonia (élvezet hiány).
- Csökkent motiváció.
- Apátia, beszédhiány
- Problémamegoldó képesség csökkenése

## KOGNITÍV FUNKCIÓK

- Károsodott rövid távú memória.
- Károsodott hosszú távú memória.
- Károsodott verbális memória.
- Értékvesztés
- Csökkent absztrakciós képesség.
- Csökkent éberség.

# SKIZOFRÉNIA PATHOMECHANIZMUS-I

**1. Genetikai háttér** (kockázat ~ 40%, ha mindkét szülő skizofrénias).

## **2. Neurokémiai háttér**

- **Dopamin hipotézis** (fokozott DA- aktivitás):
  - DA-prekurzor **levodopa**, vagy a DA felszabadulását elősegítő **amfetamin**) **skizofrén betegek állapotát súlyosbítják.**
  - **Levodopa és amfetamin** (nagy dózisban) egészséges emberen is skizofrén paranoiára emlékeztető tünetek megjelenését provokálhatják.
  - **DA-receptorok:** Pozitron emissziós tomográfia (**PET**),  
↑ DA-R szám, skizofrén betegeken.

# Dopaminerg pályák

- ❑ **Nigrostriatalis DA pálya**  
Extrapiramidális mozgás (EPS)
- ❑ **Mesolimbicus DA pálya** (VTA-amygdala)  
(+) tünet
- ❑ **Mesocorticalis DA pálya** (VTA-frontális neocortex)  
(-) tünet
- ❑ **Tuberoinfundibularis**  
Prolactin



# DOPAMIN RECEPTOROK

D-receptor család	Szub-típus	Jelátvétel	Eloszlási helye	Egyébb
<b>D<sub>1</sub>-receptorszerű család</b>	<b>D<sub>1</sub></b>	G <sub>s</sub> -kapcsolt Aktiválása → ↑ cAMP	putamen nucleus accumbens olfactory tubercle cortex	Kognitív funkciókban
	<b>D<sub>5</sub></b>			kognitív
<b>D<sub>2</sub>-receptorszerű család</b>	<b>D<sub>2</sub></b>	G <sub>i</sub> -kapcsolt Aktiválása → ↓ cAMP	caudat-putamen nucleus accumbens olfactory tubercule  frontal cortex, medulla, középagy  cortex	Pre- és Poszt- szinaptikus
	<b>D<sub>3</sub></b>			
	<b>D<sub>4</sub></b>			

Mesolimbicus rendszerben ( D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>Rs).

Striatalis rendszerben (D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>), D<sub>3</sub>, (D<sub>4</sub> kevés vagy nincs).

# SKIZOFRÉNIA PATHOMECHANIZMUS-II

## 2. Neurokémiai háttér

### Szerotonin

- LSD (szerotonin agonista): schizophrénia-szerű tüneteket vált ki. Mescaline (szerotonin agonista)  $5HT_{2A}$  and lehetséges  $5HT_{2C}$  stimuláció hallucinogén hatást eredményez.
- $5HT_{2A}$  receptor modulálja a DA, NE, Glutamat, GABA és Ach release-t a cortexben, limbikus zónában és a striátumban.
- $5HT_{2C}$  stimuláció gátolja a corticalis és limbikus DA release-t.
- $5HT_{2C}$  receptor inverz agonistái: Clozapin, Olanzapin, Asenapin, Cariprazin.

# SKIZOFRÉNIA PATHOMECHANIZMUS-III

## 2. Neurokémiai háttér (regulációs zavar modell)

### GLUTAMÁT

- Phencyclidin (angyalpor), Ketamin, dizolcipin (NMDA antagonisták), a skizofrén pszichózishoz hasonló tüneteket vált ki.
- Skizofrén betegek agyának postmortem vizsgálata során: ↓ glutamát-receptorok denzitás & glutamát koncentráció.  
Metabotrop glutamát receptor agonista (fázis II).

# ANTIPSZICHOTIKUMOK

□ KLINIKAI JELLEMZŐK ALAPJÁN  
(típusos és atípusos)

□ HATÁSERŐSSÉG ALAPJÁN  
(nagy valamint kis/közepes hatékonyságú)

□ KÉMIAI SZERKEZET ALAPJÁN

- Fenotiazinok
- Tioxanténok
- Butirofenonok
- Egyéb vegyületek

# TÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK ÉS A SKIZOFRÉNIA

- Jól befolyásolják (+) tüneteket.
- Nem megfelelő a hatékonyságuk a (-) tünetekre.
- EP tünetek, hyperprolactinaemia (D<sub>2</sub> gátlása)
- A betegek mintegy 25-30%-a nem javul megfelelően a terápia során.

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK ÉS A SKIZOFRÉNIA

- Kevés EP tünet.
- Hatékonyság a (-) és (+) tünetek.
- Hagyományos terápiára rezisztens esetekben (clozapin, hatékony).
- Kisebb hatás a prolaktin szintre (egyes vegyületeknél).

# TÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK KÉMIA SZERKEZET ALAPJÁN

**I- Fenotiazinok:** nagy affinitás  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ -re.

Dimetilamin-származékok: Klórpromazin

Piperidin-származékok: Tioridazin

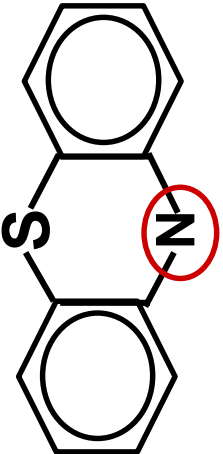
Piperazin-származékok: Flufenazin,  
perfenazin, trifluoperazin.

**II- Tioxanténok:** nagy affinitás  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ -re mint a fenotiazinek.

Dimetilamin-származékok: Klórprotixén

Piperazin-származékok: clopentixol (zuclopentixol, izomer).  
Flupentixol.

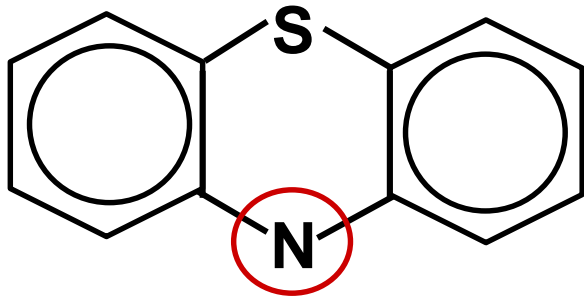
**III- Butirofenonok (fenilbutilpiperidinek):** Haloperidol,  
(Droperidol: neuroleptanalgesiában alkalmazzák)

	Dimetilamin- származékok	Piperazin- származékok	Piperidin- származékok
 <p><b>Fenotiazinok</b></p>	<p><b>Klórpromazin</b> hatása gyenge M és <math>\alpha</math> antagonistá Fotoszenzibilizáció</p>	<p><b>Flufenazin</b> nagy hatékonyság <b>Moditen, depot inj.</b> <b>(IM). 25mg/ml</b></p>	<p><b>Tioridazin</b> kis hatékonyság Erős antikolinerg enyhe EPS, cardiotoxicitás</p>
 <p><b>Tioxanténok</b></p>	<p><b>Klórprotixén</b> potens vegyület</p>	<p><b>Flupenthixol</b>  <b>Tiotixen:</b> Nagy hatékonyság EP (közepes)</p>	

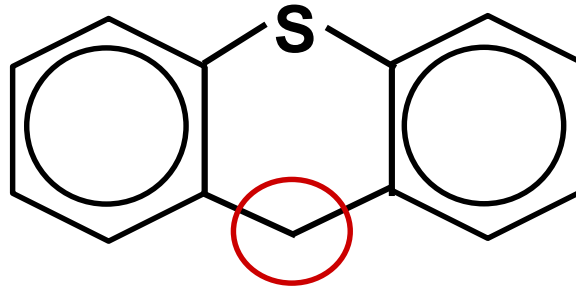
nagy hatékonyság: Tardív diszkinézia



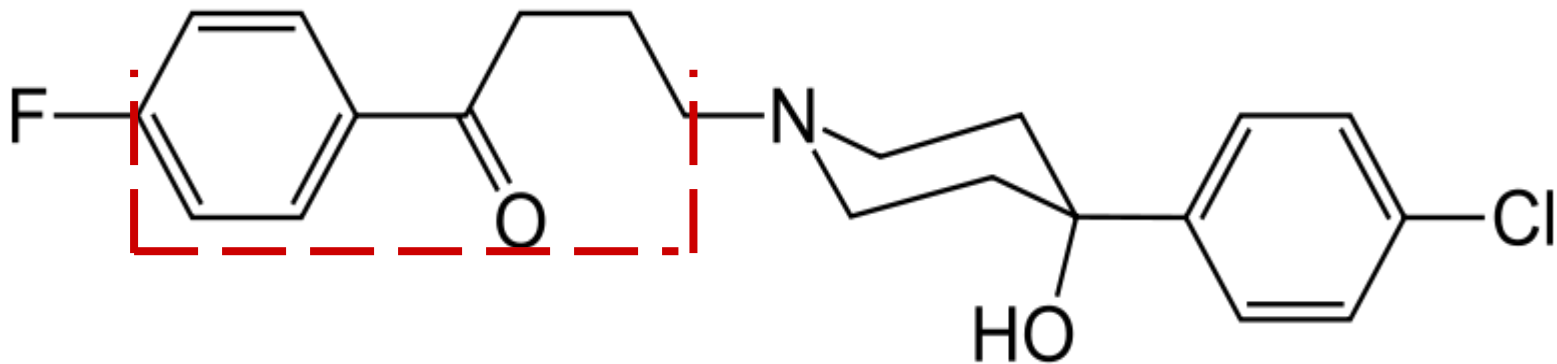
# TÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK



**I- Fenotiazinok**



**II- Tioxanténok**



**Butirofenonok**

# I- Fenotiazinok

## A- Dimetilamin-származékok

(Klórpromazin).

- Antipszichotikus hatása gyenge

### **Mellékhatások:**

- Szájszárazság, szedáció, mydriasis, erős orthostatikus hypot.
- EP tünetek (közepes)
- Neuroleptikus malignus szindróma  
(izommerevség, láz, vegetatív instabilitás, kognitív változások, delírium)
- Fotoszenzibilizáció
- ↑Prolaktin
- izgatottság, hányás (Gyermekeknél)

**Prometazin:** kifejezett szedatív és hisztaminantagonista hatással rendelkezik

# I- Fenotiazinok

## B. Piperidin-származékok

- Kis hatékonyságúak
- Erős antikolinerg hatásúak (tioridazin).
- Tioridazin enantiomeres struktúra: (enyhe EPS, cardiotoxicitás)

# I- Fenotiazinok

## C. piperazin-származékok

(flufenazin, perfenazin, trifluoperazin).

- Flufenazin: nagy hatékonyságú vegyületek, kevésbé az antikolinerg, szedatív és hypotensív hatás, depot inj. (IM) 25mg/ml.

EP.tün., hypotenzió (gyenge), Tardiv dysk.

Proklórperazin, tietylperazin : Elsősorban hányácsillapítóként

## II- Tioxanténok

### A- dimetilamin-származékok

nagy affinitás  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ -re

- Chlorprothixene

$D_1 = D_2$  magas, potens vegyület, erős affinitás  $H_1$  es M-re

MH: EP, **Tardív diszkinézia**, akatézia

### B- piperazin-származékok

- Flupenthixol

-Tiotixen: Nagy hatékonyság, EP (közepes)

- Zuclopentixol

# ANTIPSZICHOTIKUMOK

## Butirofenonok (fenilbutilpiperidinek):

- Nagy szelektivitással kötődnek a  $D_2$ -receptorokhoz.
- Gyenge kötődés ( $D_1$ , 5-HT,  $H_1$ ,  $\alpha_1$  és M).

## Haloperidol (antipszichotikus alapszer)

- nagy hatékonyságú vegyület.
- Agitáció + bipoláris betegség + schizófrénia (im)
- EP tünetek (kifejezettek).

Malignus neuroleptikus szindróma, Tardiv diszkinézia, hyperprolactinaemia.

# First-Generation (Typical) Antipsychotics

Side effects	time	treatment
Dystonia	Hours	anticholinergics
Akathisia	Days	Anticholinergics Benzodiazepines Propranolol
Akinesia	weeks	
Tardive dyskinesia	neuroleptic-induced DR hypersensitivity (?)	Valbenazine VMAT2 inhibitor
Neuroleptic malignant syndrome		stop medication Cooling, BZDs, Bromocriptine <b>Dantrolene</b>

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK (I)

## 1- KEVERT (5-HT/DA) ANTAGONISTA HATÁSOK.

DA-R + 5-HT<sub>2A/C</sub>- (lehet 5-HT<sub>6,7</sub>)

(clozapin, olanzapin, quetiapin, sertindol, ziprasidon).

## 2- SZELEKTÍV D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-R ANTAGONISTÁK.

(sulpirid, amisulprid). Kis affinitás: H<sub>1</sub>, α<sub>1</sub>, M –ra,

nincs 5HT hatás

## 3- PARCIALIS AGONISTÁK: D<sub>2</sub> és 5-HT<sub>1A</sub>-on

(aripiprazol). ziprasidon és aripiprazol 5-HT<sub>1A</sub>

(anxiolitikus hatás).



# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK (II)

## 4- KIS AFFINITÁSÚ D<sub>2</sub> R ANTAGONISTÁK:

gyors disszociáció (clozapin, quetiapin).

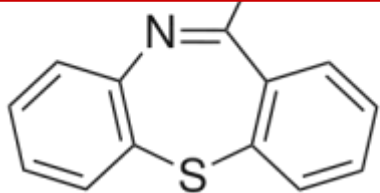
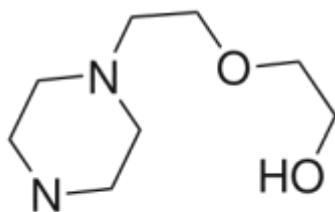
## 5- MEZOLIMBIKUS RENDSZERRE KIFEJEZETT HATÁSUAK

(olanzapin, quetiapin, sertindol).

Gyenge EPS és endokrin hatás.

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

## DIBENZEPIN CSOPORT



### Quetiapin

Kis potenciál

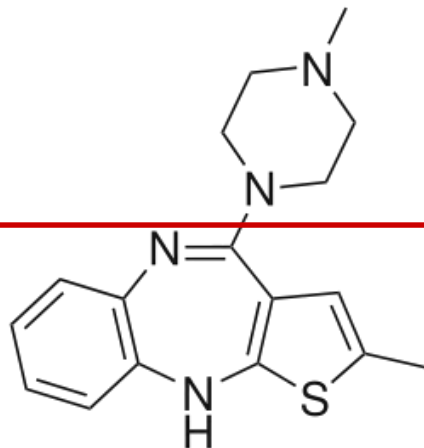
Norquetiapin aktív metabolitja

$5HT_{2A} > D_2$

nagy az affinitása:

H-R,  $\alpha_1$ -R

súlygyarapodás



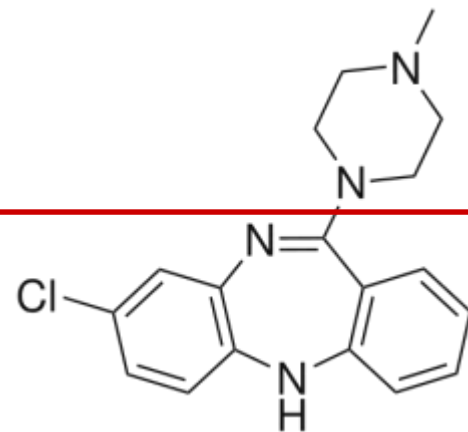
### Olanzapin

Nagy potenciál

affinitás  $5HT_{2A} > D_2$

súlygyarapodás

Hyperglykaemia és diabetes



### Klozapin

Közepes

erős  $D_4$ ,  $5-HT_2$

gyenge:  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$

és  $D_5$

Indikáció: terápiarezisztens

schizophrenia,

pszichózis a parkinson-kór

lefolysa alatt

**MH: agranulocytosis,**

myocarditis, metabolikus

változások

Bipoláris zavar mániás vagy kevert epizódjában  
Litium, olanzapin, quetiapin, valproinsav,  
karbamazepin és lamotrigine

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

## BENZAMID CSOPORT

### Amisulprid

nagy affinitás  $D_2$  ,  $D_3$ -ra  
Nincs affinitás  $D_1$ -,  $D_4$ -,  $D_5$ -re  
Nincs affinitás  $\alpha$ , H, M  
Akut és krónikus skizofrénia

### Sulpirid

Gátolja preszinaptikus auto-,  
+ posztoszínaptikus  $D_2$   
Főhely: mesolimbikus  
EP tünetek  
(antiparkins. Kezelhető)  
 $\uparrow$ QT-intervallum

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

## EGYÉB HETEROCIKLIKUS VEGYÜLETEK

### Benzisoxazolszármazék

(riszperidon és metabolitja paliperidon)

Nagy affinitás  $D_2$ ,  $5-HT_2$

**Nagy hatékonyságú vegyület**

Nincs affinitás M-ra, kis affinitás  $\alpha_2$ ,  $H_1$ -re

Kötődik az  $\alpha_1$ -hez

Csökkent EP tünetek

Akut és krónikus skizofréniára.

Mániás epizódok bipoláris betegségben

MH: hiperprolaktinémia, testtömeg növekedése, akatízia, disztónia, szédülés, diszkinézia, tremor

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

## Benzothiazolszármazék:

### Ziprasidon (20,30,40 mg, kapsz)

- közepes hatékonyságú
- antagonistá: nagy affinitás ( $D_2$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$ ),  $5\text{-HT}_{1D}$
- agonista  $5\text{-HT}_{1A}$

### - Skizofrénia és bipoláris zavarok

MH: kisebb de QT megnyúlás (dózisfüggő), dystonia, akathisia, extrapyramidális zavar, parkinsonizmus, tremor, szájszárazság, látás z.

# ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

## Dihydrocarbostirilszármazék

### Aripiprazol

Parciális agonista:  $D_2$  és  $5-HT_{1A}$

Nagy hatékonyságú

bipoláris betegség mániás fázis kezelésére

MH: kisebb

### Egyéb

Lurasidone: új,  $D_2$ ,  $5-HT_2$  és  $7$  antagonist

Cariprazine: új magyar, schizofrenia, bipolar disorder

Affinitás:  $D_3 > D_2$  (parciális agonist)  $\gggg$   $5-HT_{2A}$  és  $C$  (inverz agonista);

és antagonist ( $5HT_7$ ),  $5HT_{1A}$  (parciális).

Bitopertin és sarcoserin: glycine transporter gátló (típus I)

# ANTIPSZICHOTIKUMOK (Mellékhatások)

## I. DA-RENDSZER GÁTLÁSÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ:

EP tünetek

Malignus neuroleptikus szindróma (katatonia, durva tremor, izomrigiditás, stupor, labilis vérnyomás és láz).

↑ Prolaktin szekréció.

## II. EGYÉB CENTRÁLIS MELLÉKHATÁSOK: (Szedáció ( $H_1$ ), A

görcskészség fokozódása, Toxikus konfúzió,

Testsúlynövekedés ( $H_1$ ,  $5HT_{2C}$ ), Egyéb hypothalamo-hypophysealis hatások.

# ANTIPSZICHOTIKUMOK (Mellékhatások)

**III. CARDIOVASCULARIS MELLÉKHATÁSOK:** Orthostaticus hypotensio ( $\alpha_1$ -gátlása) , A Q-T idő megnyúlása (pl. ziprasidon).

**IV. EGYÉB MELLÉKHATÁSOK:** Vérbépzőszervi zavarok, agranulocytosis, sárgaság, enzimek szérumszintjének emelkedése, fotoszenzitivitás, bőrtünetek, retinakárosodás, cataracta.

Antikolinerg hatás: szájszározság, constipáció, vizelet retenció