

Antipsychotika

Jan Strojil
Ústav farmakologie LF UP



30. dubna 2009

Jan Strojil

Antipsychotika

Co se jimi léčí

- Schizofrenie
 - postihuje cca 1 % populace
 - mladí lidé
 - chronická, těžce postihuje život
 - hereditární složka
 - **pozitivní a negativní příznaky**
- Poruchy chování
- Zvracení
- Neklid a agitovanost
- Neuroleptanalgézie
- Poruchy spánku

Jan Strojil

Antipsychotika

Schizofrenie

- **Pozitivní příznaky**
 - bludy (často paranoidní)
 - halucinace (hlavně sluchové, často nabádající)
 - porucha myšlení a integrace
 - abnormální chování
 - selektivní pozornost
- **Negativní příznaky**
 - sociální stažení
 - emoční otopštění
 - kognitivní deficit
- **Další příznaky**
 - kognitivní a afektivní

Jan Strojil

Antipsychotika

Patogeneze

- **Genetické a environmentální faktory**
 - 10 % u příbuzných 1. řádu, 50 % u monozygotních dvojčat
 - virové infekce *in utero*, hypertenze matky
 - kortikální atrofie, zvětšení komor
 - od začátku, není progresivní
- **Neurochemické teorie**
 - patofyziologie na základě léčby
 - dopamin
 - serotonin
 - glutamát
 - další??

Jan Strojil

Antipsychotika

Neurochemické teorie

- **Dopamin**
 - amfetaminy → psychóza
 - dopaminergní agonisté → psychóza
 - pravděpodobně D₂
- **Glutamát**
 - NMDA receptory
 - snížení aktivity
- **Serotonin**
 - regulační role na dopamin?
 - 5-HT_{2A} receptory

Jan Strojil

Antipsychotika

Dělení antipsychotik

- **Klasická**
 - typické NÚ
 - sedativní a incisivní
 - fenotiaziny, tioxantiny, butyrfenony
 - cca do roku 1980
- **Atypická**
 - novější
 - méně NÚ
 - jiná selektivita k receptorům

Jan Strojil

Antipsychotika

Mechanismus účinku

• Antagonisté

- hlavně na D₂ (nutno blokovat cca 80 % receptorů)
- novější někdy též D₄
- účinek na 5-HT, muskarinové, histaminové, adrenergní
- akutní a odložený účinek
- účinek v mezolimbickém systému / nigrostriatu

Jan Strojil

Antipsychotika

Účinky

• Chování

- snižují spontánní motoriku (až katelepsií)
- apatie
- snižená iniciativa
- ztráta emocí a zájmu
- spánek

• Jiné

- antiemetický účinek
- motorické účinky (extrapyramidové)

Jan Strojil

Antipsychotika

Nežádoucí účinky

• Akutní dystonie

- mimovolní pohyby
- Parkinsonický syndrom
- hlavně ze začátku
- reverzibilní
- antimuskarinový účinek snižuje

• Tardivní dyskineze

- pozdní účinek
- 20 – 40 % klasických
- irreverzibilní
- vysazením se často zhorší

Jan Strojil

Antipsychotika

Nežádoucí účinky

- Endokrinní
 - zvýšení prolaktinu
 - gynekomastie
- Další NÚ
 - antihistaminický účinek
 - antimuskarinový účinek
 - alfa-blokáda
 - přibírání na váze
 - antipsychotický maligní syndrom

Jan Strojil

Antipsychotika

Fenotiaziny

- chlorpromazin (Plegomazin®)
 - sedativní
 - distancování od pocitu bolesti
 - psychovegetativní rozpojení
- levomepromazin (Tisercin®)
- flufenazin (Moditen Depot®)
 - depotní přípravek (compliance)

Jan Strojil

Antipsychotika

Butyrfenony

- haloperidol (Haloperidol Richter®)
 - incisivní, dobře na +
 - méně vegetativních NÚ
 - více extrapyramidových
 - existuje depotní forma
- melperon (Buronil®)
 - někdy jako anxiolytikum
 - u abstinčních příznaků alkoholiků

Jan Strojil

Antipsychotika

Atypická antipsychotika

- klozapin (Leponex®)
 - dirty drug (MARTA)
 - $D_4 > D_2$, taky $5HT_{2A}$, muskarinové, adrenergní
 - minimum extrapyramidových NÚ
 - mírní i negativní symptomy
 - používá se u „rezistentních pacientů“
 - CAVE leukopenie a myokarditida
- olanzapin a kvetiapin (Zyprexa® a Seroquel®)
 - menší vliv na kostní dřeň

Jan Strojil

Antipsychotika

Další antipsychotika

- tiaprid (Tiapridal®)
 - selektivní D2/D3
 - hodí se pro poruchy chování ve stáří
 - vhodné hypnotikum pro starší pacienty
 - dobře tolerovaný
 - mírní i negativní symptomy
- sulpirid (Dogmatil®)
 - selektivní D2/D3
 - u těžkých depresí
- risperidon (Risperdal®)
 - SDA, i u dětí, selektivní k D2 v mesolimbickém, nikoliv v nigrostriatálním systému

Jan Strojil

Antipsychotika

Antipsychotika - shrnutí

- účinky
 - blokáda D, 5HT (a ostatní)
 - psychózy, schizofrenie
 - sedace, poruchy chování
 - antiemetika
 - akutní a chronické
- nežádoucí účinky
 - motorické - akutní a chronické
 - vegetativní
 - jiné (kostní dřeň, QT interval)

Jan Strojil

Antipsychotika

Antidepresiva

Jan Strojil
Ústav farmakologie LF UP

30. dubna 2009

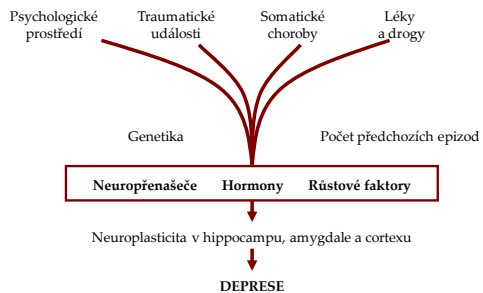
Jan Strojil Antidepresiva

Deprese

- nejčastější afektivní porucha
 - od mírné až po těžkou s halucinacemi
 - významná příčina mortality a morbidity
 - celoživotní prevalence 10 %
- endogenní deprese
 - asi 25 %
 - variantou je „bipolární afektivní porucha“
 - dědičná predispozice
- reaktivní deprese
 - 75 %
 - vyvolávající příčina

Jan Strojil Antidepresiva

Deprese



Jan Strojil Antidepresiva

Deprese

- emoční příznaky
 - strádání, smutek, apatie, pesimismus
 - nízké sebevědomí, pocity viny, selhání, ošklivosti
 - ztráta motivace, anhedonie, abulie
- biologické příznaky
 - zpomalení myšlení a konání
 - ztráta libida a chuti k jídlu,
 - poruchy spánku
 - stupor

Jan Strojil

Antidepressiva

Léčba deprese

- akutní
 - 6-8 týdnů
 - odstranit příznaky
 - obnovit fungování
- udržovací
 - 4-9 měsíců po odeznění příznaků!
 - udržení remise
- profylaktická
 - může být celoživotní
 - zabránit rekurenci

Jan Strojil

Antidepressiva

Skupiny antidepressiv

- inhibitory zpětného vychytávání (reuptake)
 - TCA
 - SSRI
 - SNRI
 - NaSSA
- inhibitory MAO
 - RIMA

Jan Strojil

Antidepressiva

Tricyklická antidepresiva

- imipramin (1958), amitriptylin, nortriptylin
 - “dirty” effect
 - presynaptická inhibice reuptake NA a 5-HT, méně D
 - blokují α_1 , H_1 a M_1 receptory
 - těžké deprese za hospitalizace
 - neuropatická bolest
 - nutnost titrace
- Nežádoucí účinky
 - anticholinergní – rozmazané vidění, suché sliznice, zácpa, močová retence
 - ortostatická hypotenze, vertigo, tachykardie
 - arytmie, kardiovaskulární NÚ
 - sexuální dysfunkce, **sedace**

Jan Strojil

Antidepresiva

Tetracyklická antidepresiva

- mianserin, maprotilin
 - méně muskarinových NÚ

Jan Strojil

Antidepresiva

Selektivní inhibitory reuptake serotoninu - SSRI

- SSRI
 - bezpečnější a lépe tolerované než TCA
 - užívají se 1× denně
 - není nutno titrovat
 - nejsou sedativní
- Nežádoucí účinky
 - bolesti hlavy
 - úzkost, poruchy spánku
 - sexuální dysfunkce
 - serotoninový syndrom – třes, hypertermie a kardiovaskulární kolaps.



Jan Strojil

Antidepresiva

Serotoninový syndrom

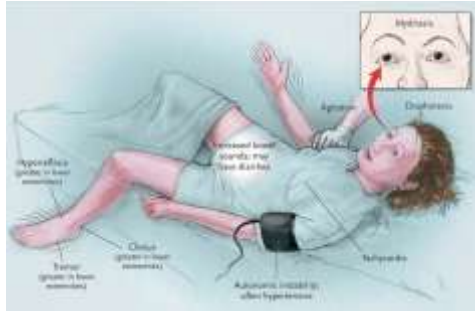


Figure 2. Findings in a Patient with Moderately Severe Serotonin Syndrome. Hyperkinetic neuromuscular findings of tremor or clonus and hyperreflexia should lead the clinician to consider the diagnosis of the serotonin syndrome.

Jan Strojil © NEJM

Selektivní inhibitory reuptake serotoninu - SSRI

- fluoxetin (Prozac[®], Deprex[®])
 - jedno z nepoužívanějších
 - dlouhý poločas (až 96 hodin)
- citalopram (Citalec[®], Seropram[®])
 - málo interakcí
 - populární u polymorbidních
- sertralin (Zoloft[®])
- paroxetin (Seroxat[®])

Jan Strojil Antidepressiva

SNRI a NaSSA

- Inhibitory reuptake 5HT a Na (SNRI)
 - venlafaxin (Efectin[®])
 - díky Na budivější
 - účinný
 - CAVE sebevraždy
- Na a specifický 5HT (NaSSA)
 - mirtazapin (Esprital[®])
 - nemá interakce
 - je sedativní
 - bezpečný, oblíbený u starších a polymorbidních

Jan Strojil Antidepressiva

Inhibitory monoaminoxidázy

- Neselektivní
 - příliš mnoho NÚ a interakcí
- Selektivní
 - moklobemid (Aurorix®)
 - inhibice MOA-A
 - CAVE tyramin v potravě
 - interakce (amfetamin, efedrin, opiáty)

Jan Strojil

Antidepresiva

Antidepresiva

- Účinky
 - hlavně serotonin a noradrenalin
 - inhibice reuptake nebo metabolismu
 - pomalý nástup
- Skupiny
 - RIMA, TCA, SSRI, SNRI, NaSSA
- Nežádoucí účinky
 - sedace, serotoninergní syndrom, krvácení, interakce

Jan Strojil

Antidepresiva

Děkuji za pozornost



You know the nearer your destination
The more you're slip slidin' away

- Paul Simon