

Neuroleptika = antipsychotika = „velké trankvilizéry“: léčiva k terapii,
resp. potlačování příznaků schizofrenních psychóz

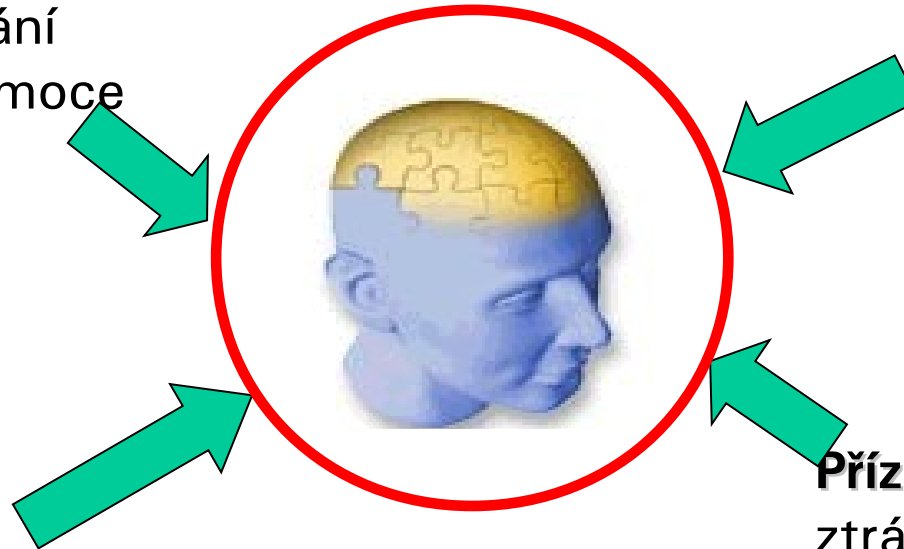
Schizofrenie: příznaky

Pozitivní symptomy:

halucinace
bludy (např. pronásledování)
neuspořádané myšlení
poruchy vnímání
neadekvátní emoce

Negativní symptomy

otupělé emoce
anhedonie
nedostatek pocitů



Poznávání

nové učení
paměť

Příznaky týkající se nálady

ztráta motivace
stranění se společnosti
ponoření do sebe
demoralizace
sebevražda

Historická a alternativní terapie schizofrenie

- inzulinové koma
- elektokonvulze
- prefrontální lobotomie
 - Egas Moniz, 50 000 operací, 1935 Nobelova cena
 - pacienti klidnější, ale též neteční, apatičtí

► Prefrontal Lobotomy Procedure of Moniz and Lima

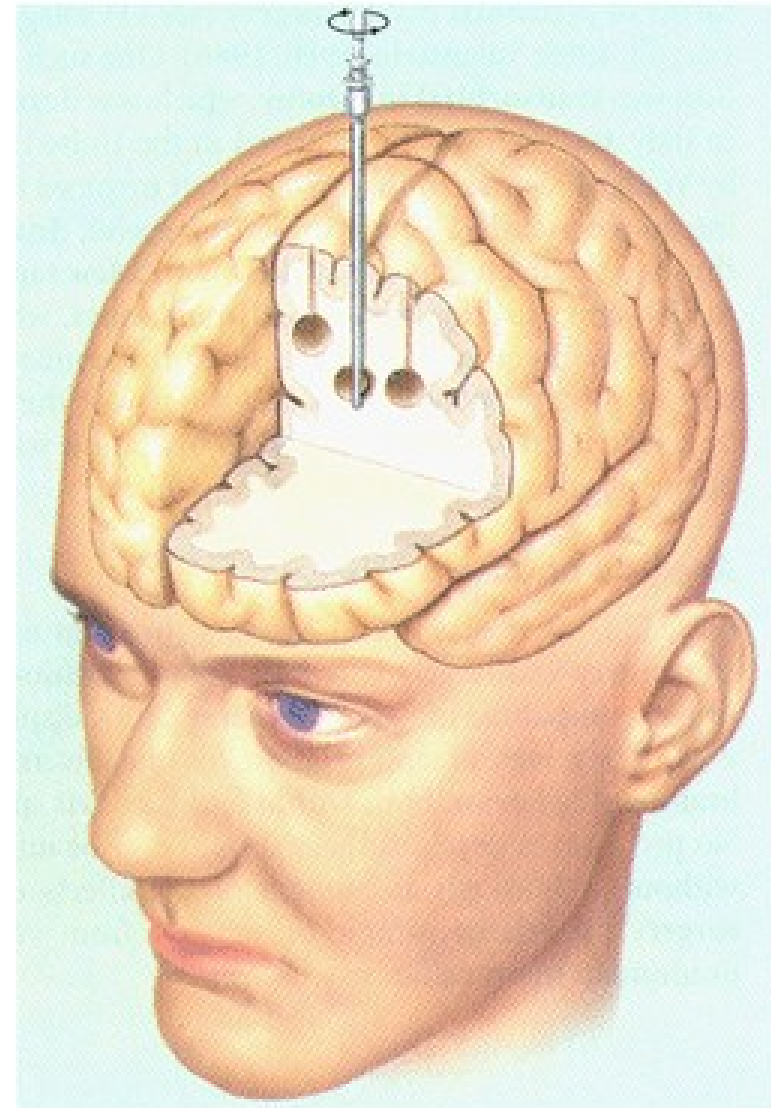
The Prefrontal Lobotomy Procedure of Moniz and Lima



The leucotome was inserted 6 times into the patient's brain with the cutting wire retracted.



After each insertion the cutting wire was extruded and the leucotome rotated to cut out a core of tissue.



Patofyziologie schizofrenie

Hypotéza

Farmakologický profil antipsychotik

Dříve Nadměrná dopaminerngní aktivita

Antagonisté D₂-dopaminového receptoru

Dnes

Obnovený zájem o roli serotoninu (5-HT)

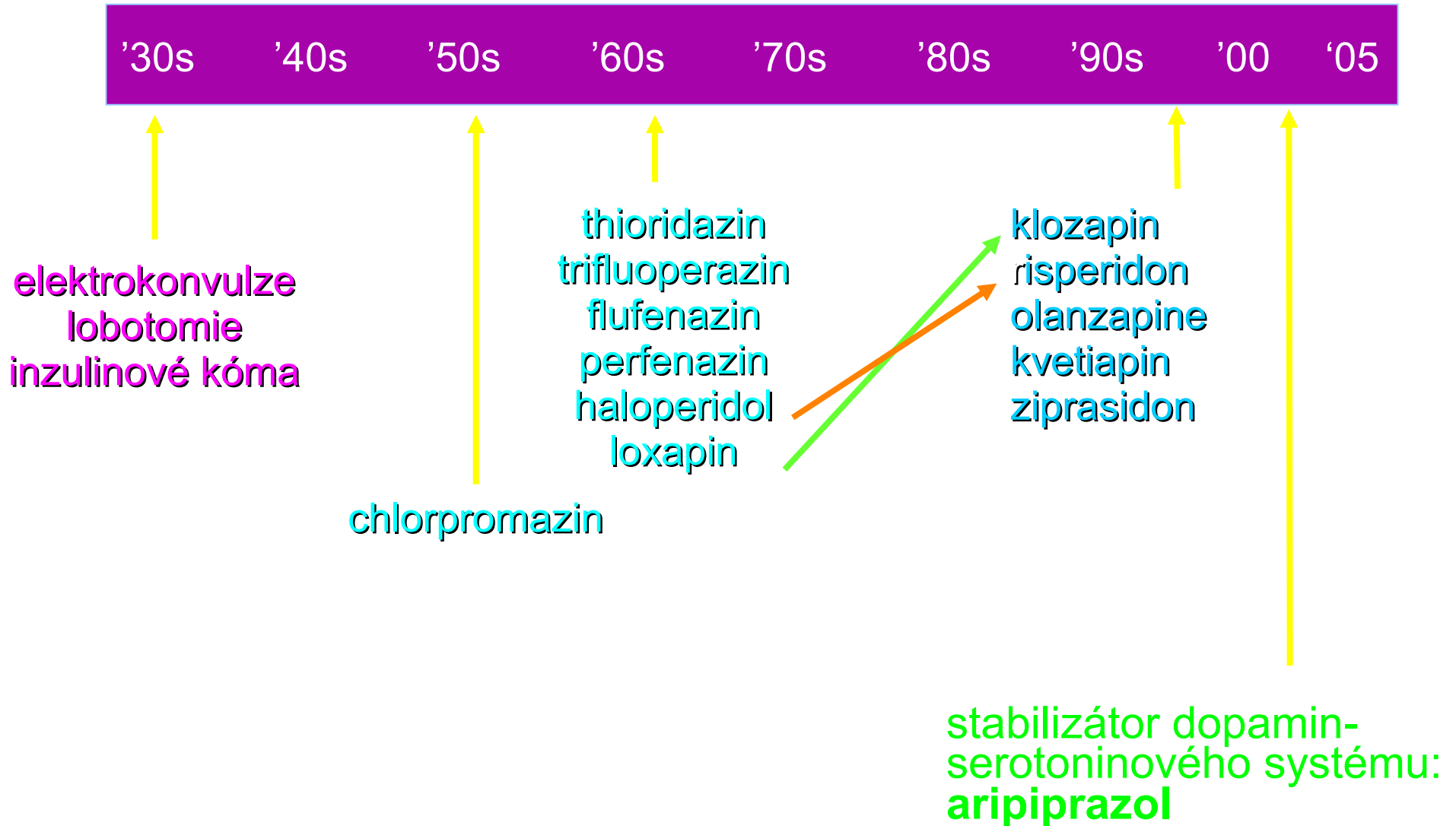
“Kombinovaní” 5-HT₂/D₂ antagonisté

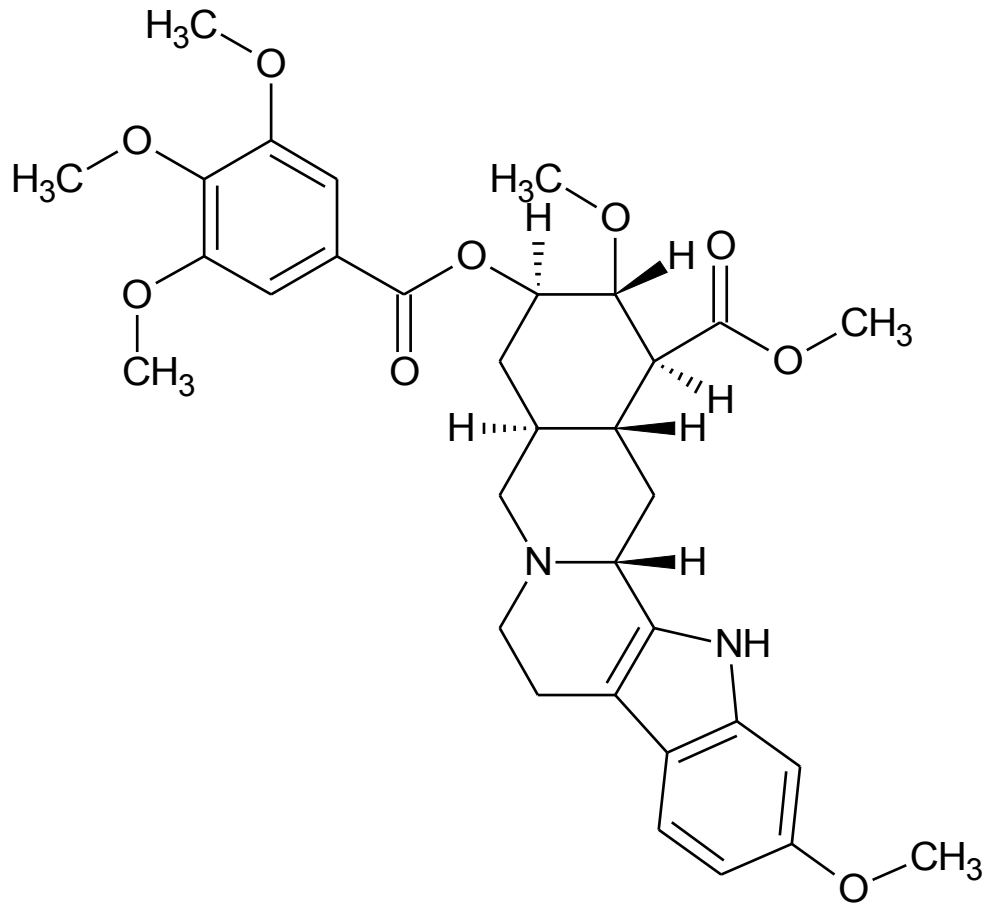
Budoucnost

Nerovnováha v kortikální komunikaci a integraci kůra-mesencefalón, zahrnující různé neurotransmitery

selektivnější antagonisté
smíšení agonisté/antagonisté
analogá neuropeptidů

Vývoj terapie psychóz





reserpin

- *Rauwolfia serpentina*
- inhibice vychytávání noradrenalinu do skladovacích vezikul ⇒ úbytek katecholaminů v centrálních i perif. zakončeních
- neuroleptikum
- antihypertenzivum
- vysoká toxicita

„Typická“ antipsychotika

Fenothiaziny s nerozvětveným postranním aminopropanovým řetězcem

R = H **promazin**

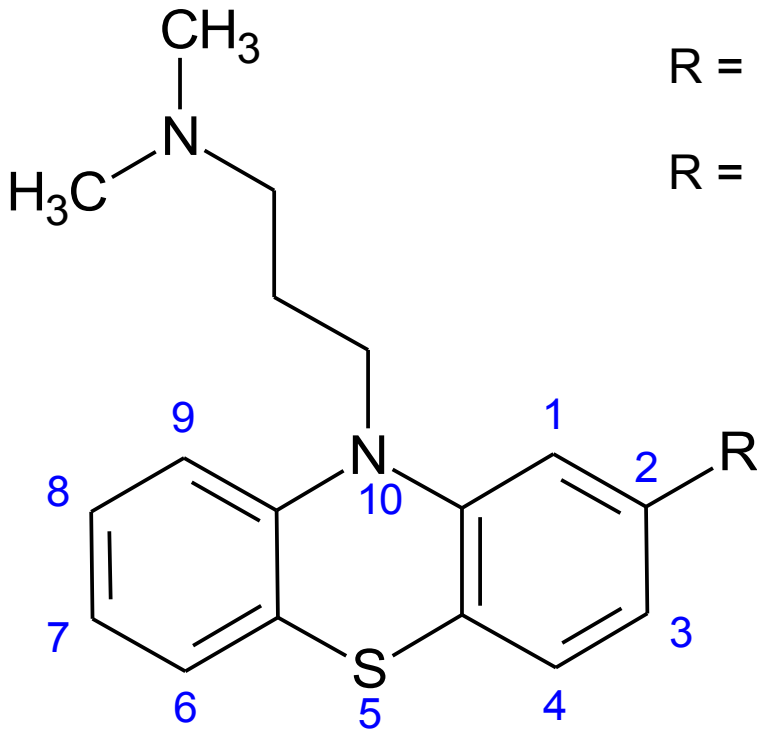
R = Cl **chlorpromazin** Plegomazin[®]

• Henri Labroït, fr. voj. chirurg: vyvolává „umělou hibernaci“

• v terapii od r. 1953

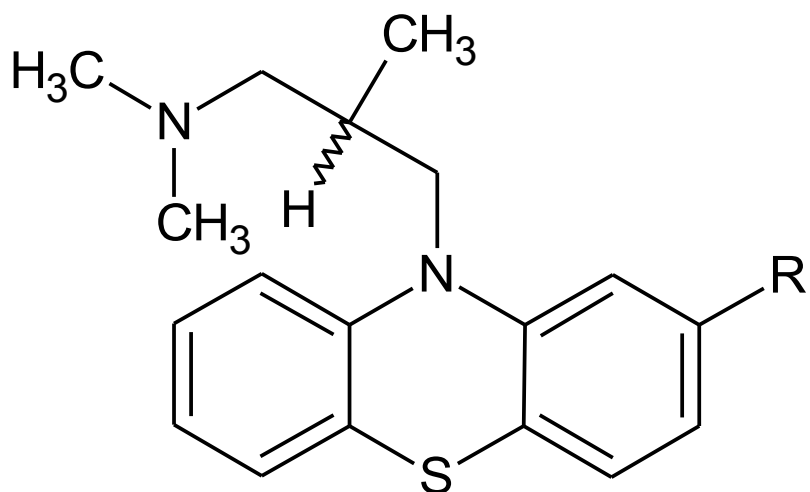
R = CF₃ **triflupromazin**

R = CH₃CO **acepromazin**



H. Labroït

Fenothiaziny s rozvětveným postranním aminoalkanovým řetězcem



R = H

alimentazin

R = C≡N

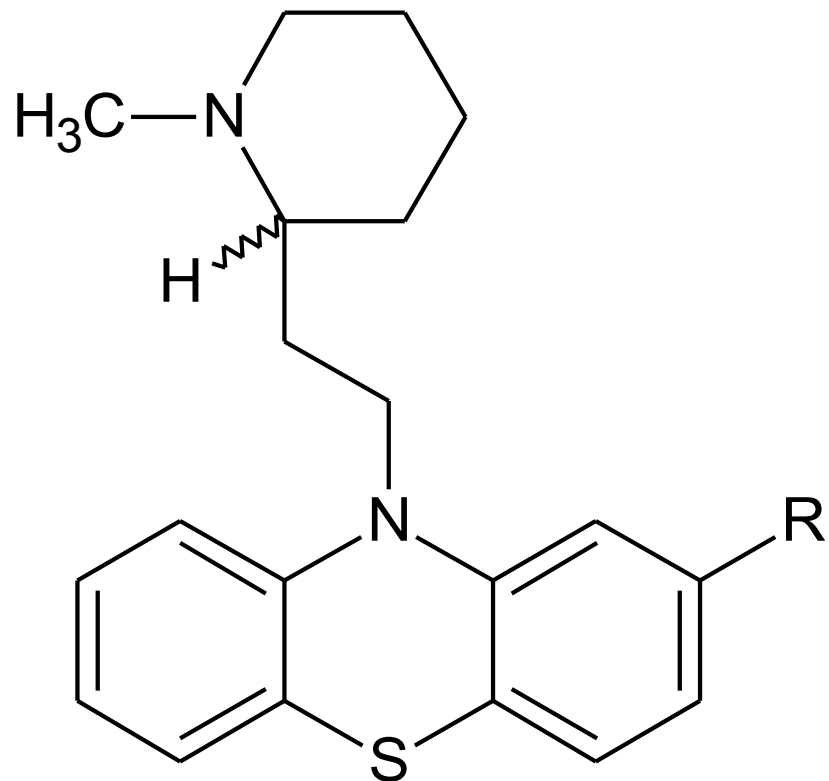
cyamemazin

R = OCH₃; R-(-)

levomepromazin

Tisercin[®]

Fenothiaziny s 2-(piperidin-2-yl)ethylovým postranním řetězcem

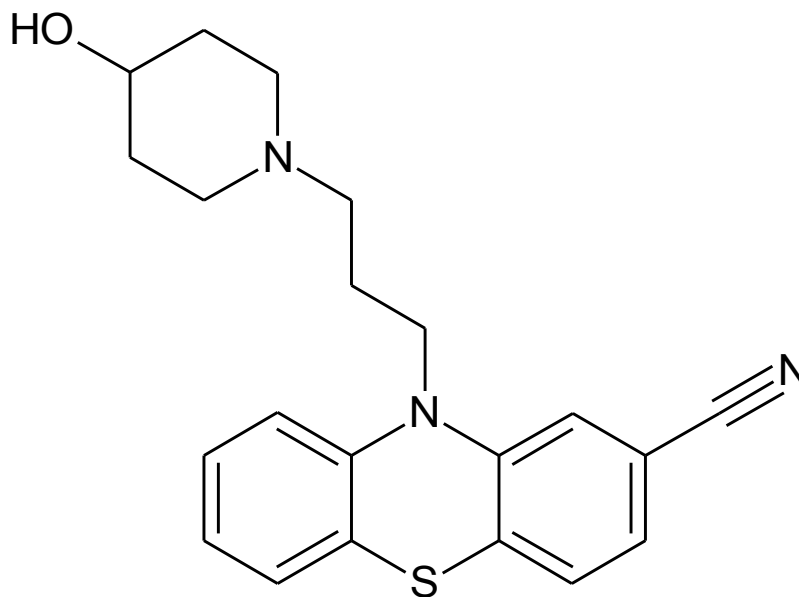


R = CH₃S **thioridazin**

•též antimikrob. účinky: *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*

R = CH₃SO **mesoridazin**

Fenothiaziny s 3-(piperidin-1-yl)propylovým postranním řetězcem

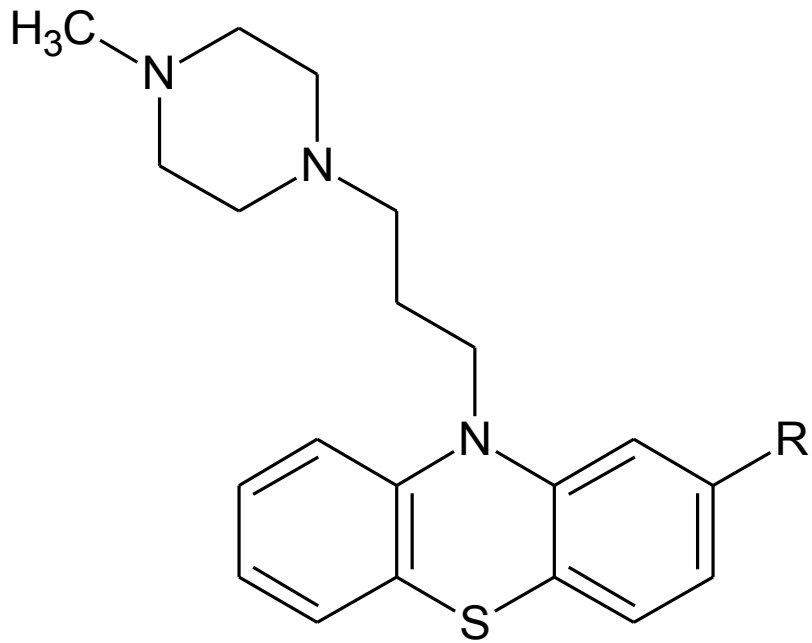


periciazin

syn. propericiazin

- NÚ: hypersenzitivita vizuálního vnímání

Perazinová řada: fenothiaziny s 3-(piperazin-1-yl)propylovým postranním řetězcem

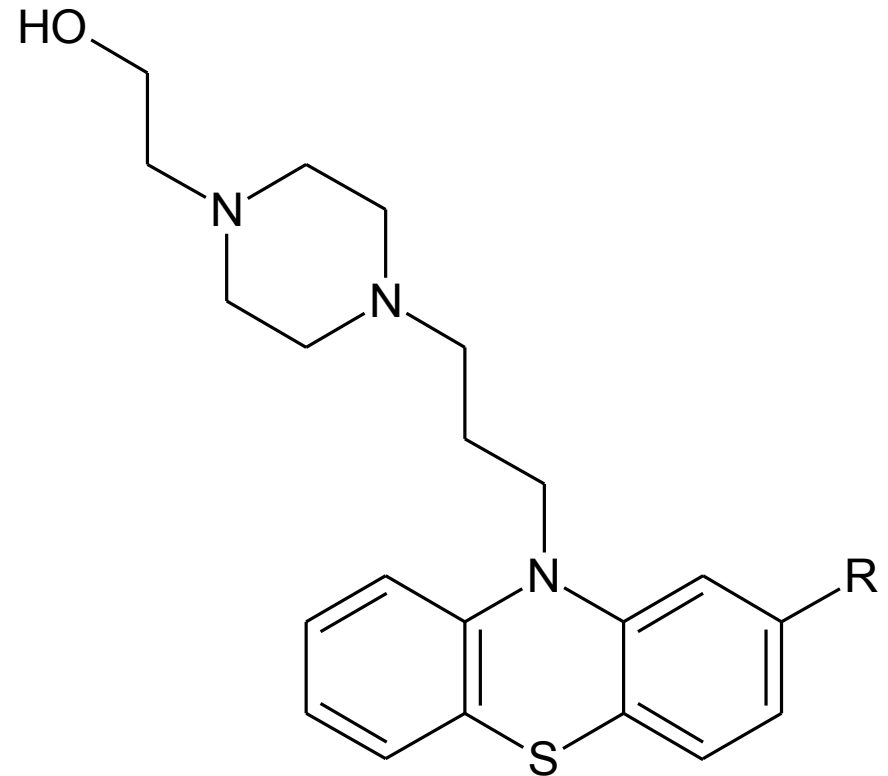


R = H

perazin

R = CF₃

trifluperazin



R = Cl

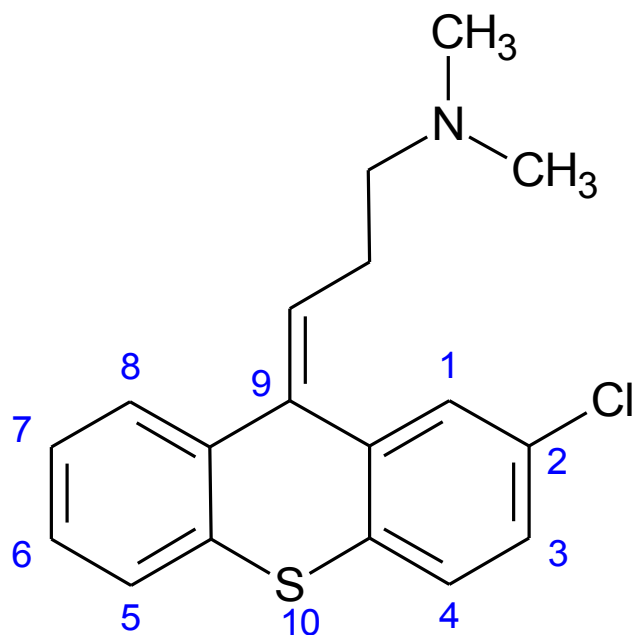
perfenazin

R = CF₃

flufenazin Moditen Depot[®]

inj. sol.

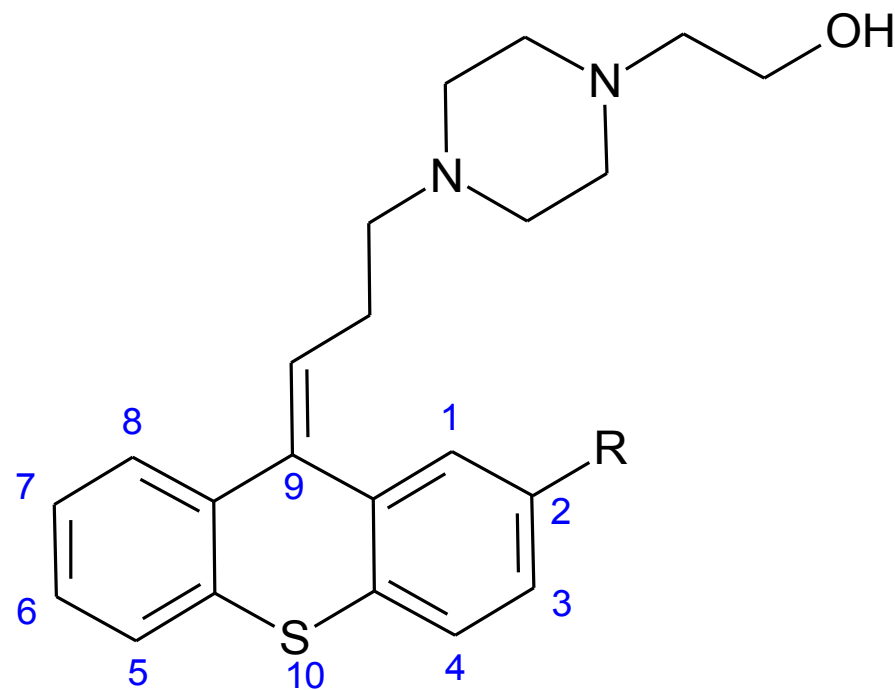
Thioxanthy: izosterní analoga fenothiazinů



chlorprothixen

•Z-izomer

Chlorprothixen Léčiva[®]



R = Cl

•směs *E/Z*: klopentixol

•Z-izomer: **zuklopentixol** Cisordinol[®]

R = CF₃ **flupentixol** Fluanxol[®]

•směs *E/Z*

Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR) fenothiazinů a thioxanthenů

1. spojovací řetězec mezi N(10) a bazickým substituentem:

- optimální propyl; látky s butylem téměř neaktivní, ethyl \Rightarrow antihistaminová aktivita
- jakýkoliv substituent v pol. 1 postranního alkylu snižuje aktivitu
- methyl nebo fenyl v pol. 2 aktivitu nesnižují, větší alifatické substituenty ano
- v pol. 3 je možno provést beze ztráty aktivity celou řadu substitucí; bazický N je často součástí kruhu

2. substituent v pol. 2

- nejvyšší efekt spojen s elektronakceptorovými lipofilními substituenty (-Cl, -CF₃, -CN), aktivita roste s lipofilitou a elektronakceptorovými vlastnostmi; elektrondor. subst. (-OCH₃, -SCH₃) aktivitu snižují

3. tricyklické jádro

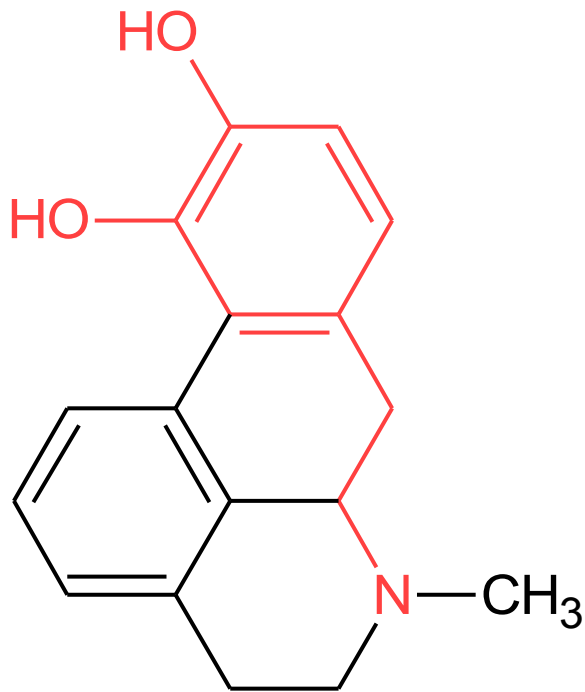
- disubstituce snižuje aktivitu, otevřením kruhu aktivita zcela mizí
- náhrada S za C, O, Se aj. snižuje aktivitu; náhrada N(10) snižuje aktivitu s výjimkou náhrady alkyliden substituovaným C (\Rightarrow thioxantheny)
- při izosterní náhradě C(2) za N aktivita zachována (\Rightarrow 2-azafenothiaziny)
- u thioxanthenů mají vyšší aktivitu látky se Z- uspořádáním na dvojně vazbě vycházející z C(9)

4. modifikace aminoskupiny postranního řetězce

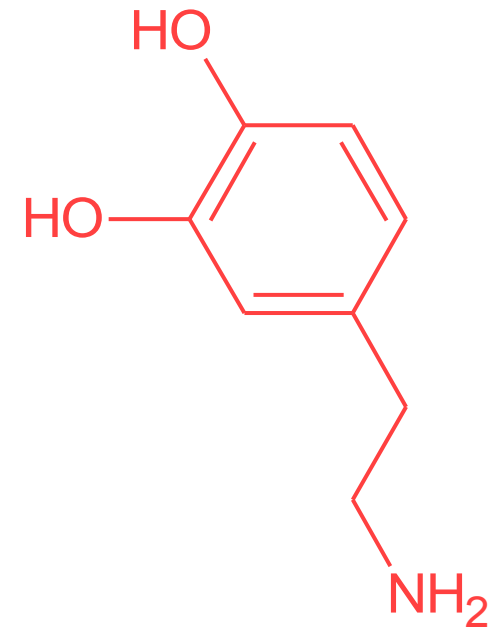
- nejvyšší aktivitu mají terciární aminy (pK_a 8-10)
- methyly na dusíku vedou k vyšší aktivitě než větší alkyly; receptor je dlouhý a úzký, což dokazuje tolerance fenylu v pol. 2 řetězce
- aminoskupina může být částí cyklu; k použitelným cyklickým substituentům patří pyrrolidin, piperidin a piperazin; látky s piperazinem jsou nejaktivnější

Mechanismus účinku tricyklických neuroleptik

- reverzibilní blokáda D_2 -subtypu dopaminového receptoru
- prokázána závislost mezi antagonismem neuroleptik vůči dopaminovému agonistovi apomorfinu (vytěsňování apomorfinu z receptoru) a akumulací dopaminu v mozku



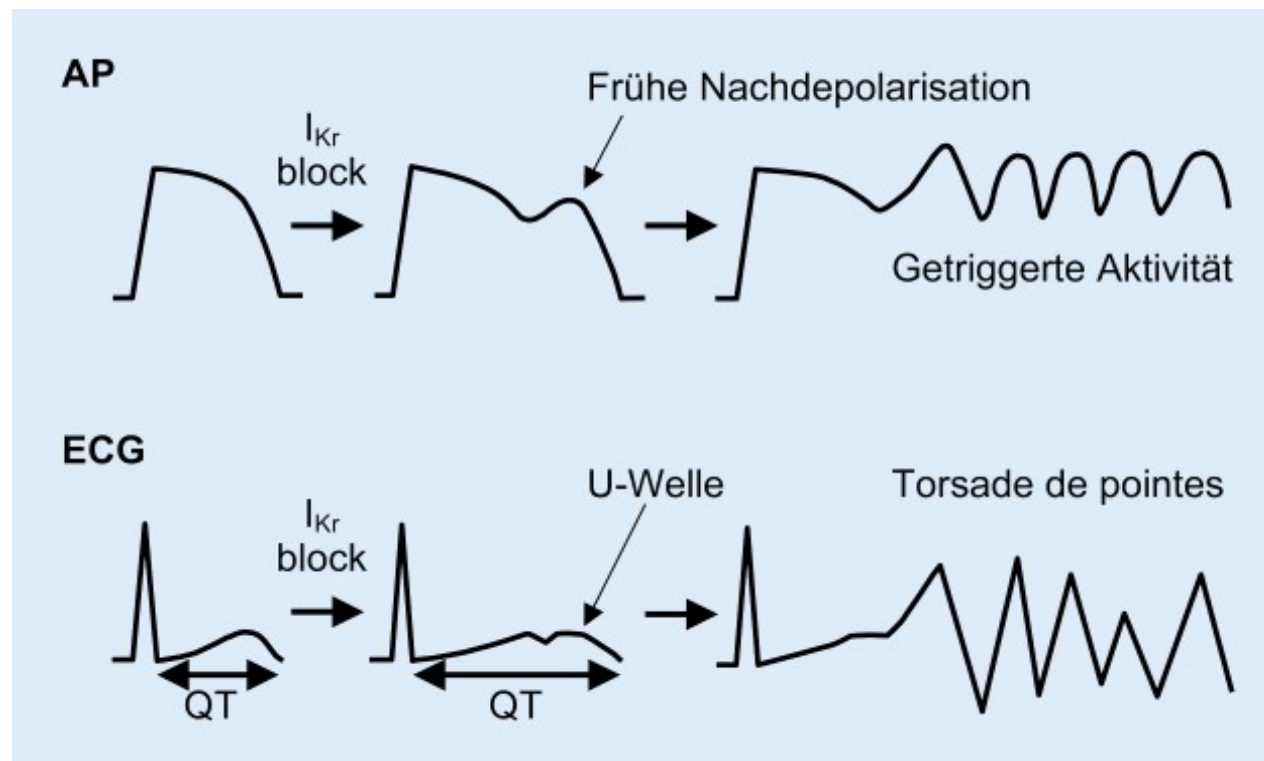
apomorfin



dopamin

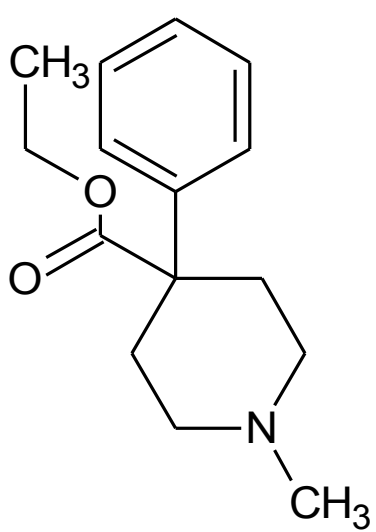
Nežádoucí účinky fenothiazinů a thioxanthenů

- Parkinsonský = extrapyramidový syndrom – způsoben rel. nadbytkem acetylcholinu v CNS oproti dopaminu
- kardiovaskulár: dysrytmie typu Torsade de pointes (TdP; dosl. „svazek špiček“) - prodloužení QT-intervalu na EKG v důsledku blokády K^+ -kanálů – může vést k zástavě srdce a náhlé smrti (nejvíce thioridazin)
- „zesílené“ vidění (světla a barvy intenzivnější, předměty větší)

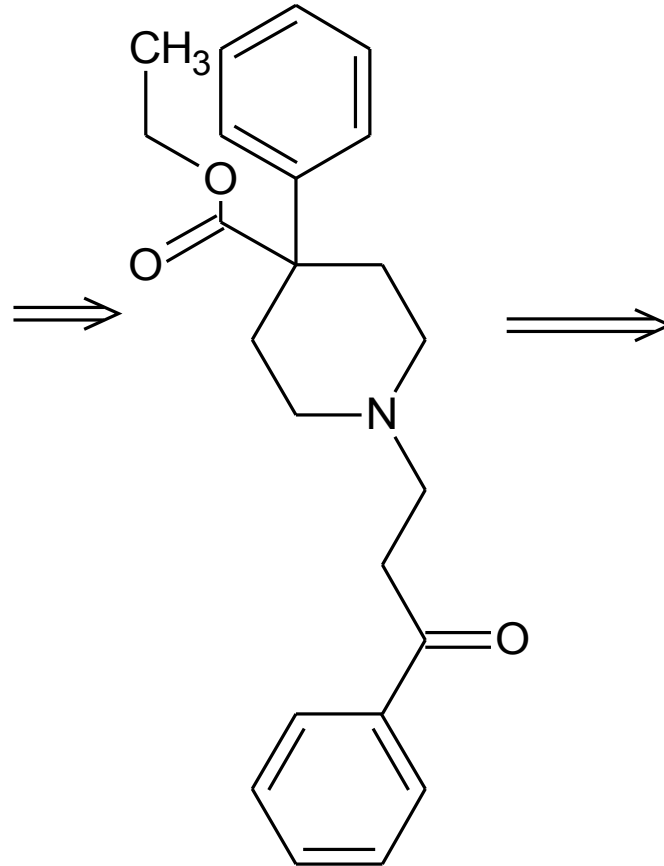


„Typická“ neuroleptika: butyrofenony a difenylbutylpiperidiny

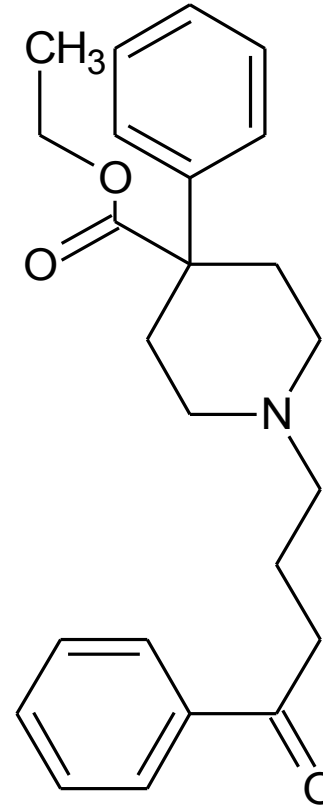
Vznik butyrofenonů



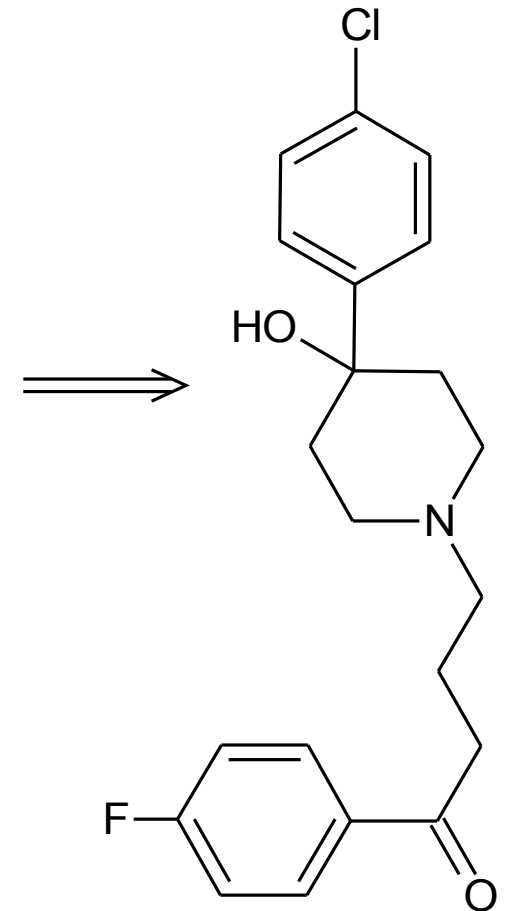
pethidin
analgetikum-anodynum



propiofenonový analog
pethidinu
•analgeticky 200x
účinnější

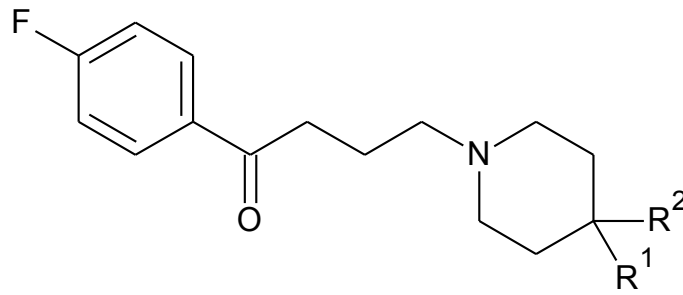


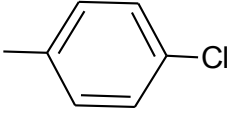
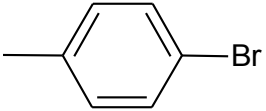
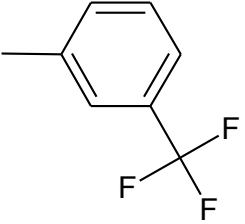
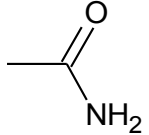
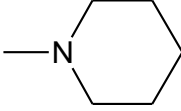
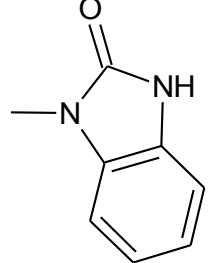
butyrofenonový
analog pethidinu
•analg. srovnatelný
s meperidinem, jiné
aktivity pod.
chlorpromazinu



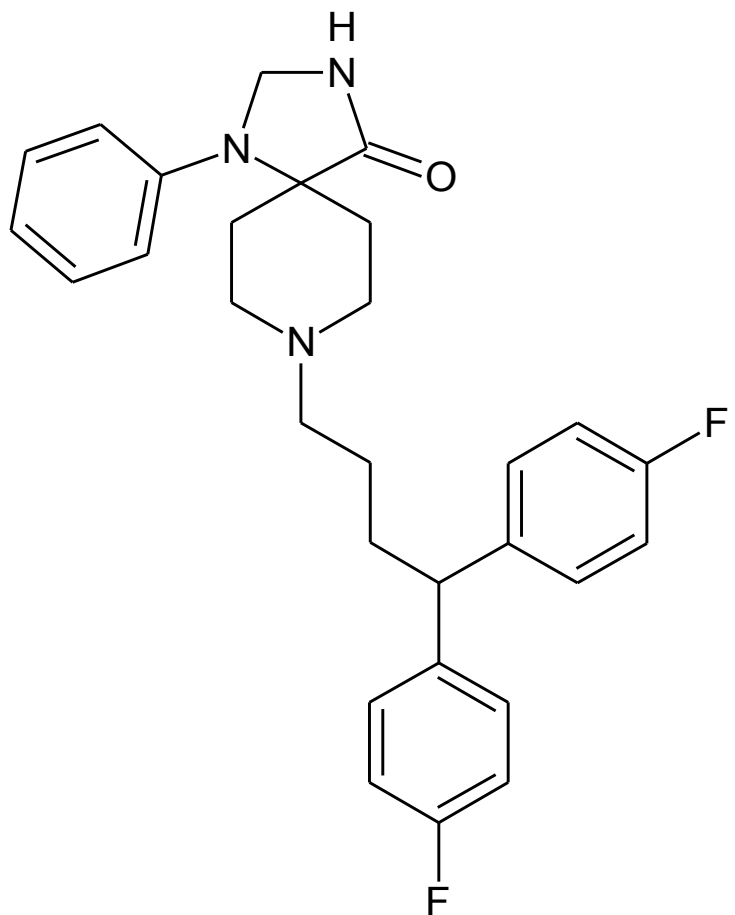
haloperidol
•prototyp
butyrofenonových
antipsychotik
•10x účinnější
než
chlorpromazin

Butyrofenony

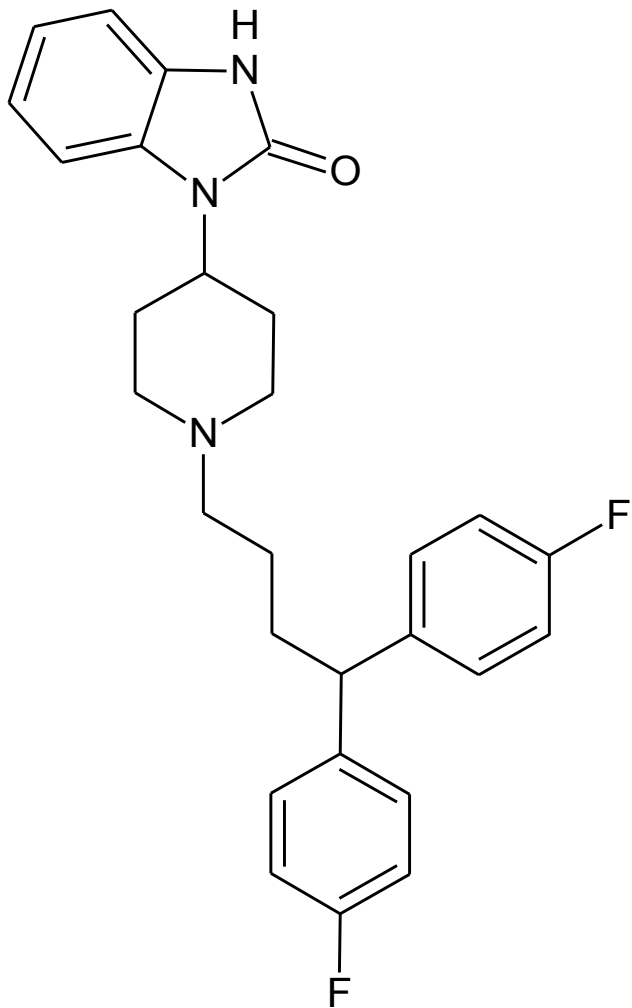


R ¹	R ²	INN	LP
OH	CH ₃	melperon	Buronil
OH		haloperidol	Haloperidol Richter
OH		bromperidol	
OH		trifluorperidol	
		pipamperon	
H		benperidol	

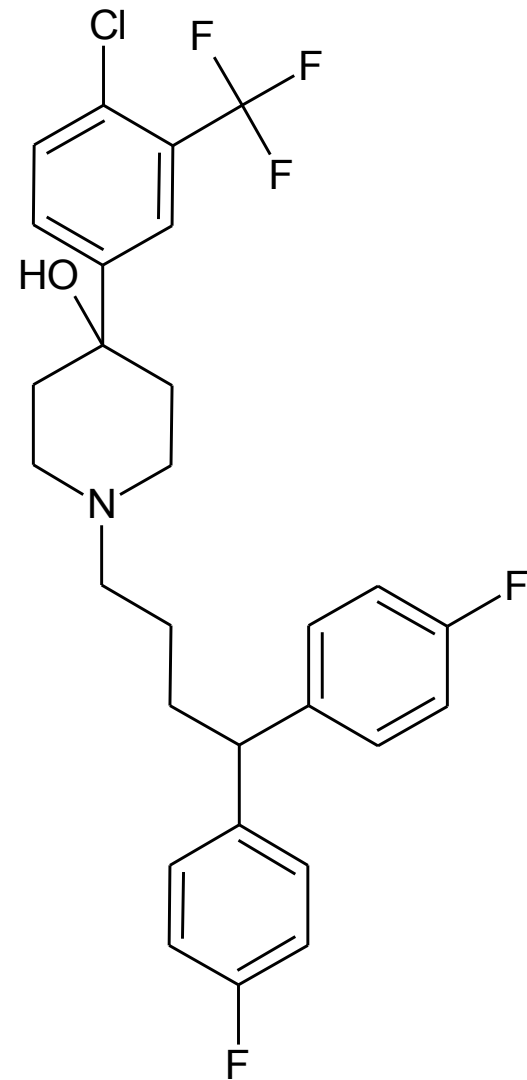
Difenylbutylpiperidiny



fluspirilen



pimozid



penfluridol

Butyrofenony a difenylbutylpiperidiny

Použití:

- léčba schizofrenie
- neuroleptanalgesie (neuroleptikum + opioidní analgetikum namísto celkové anestézie)

Nežádoucí účinky:

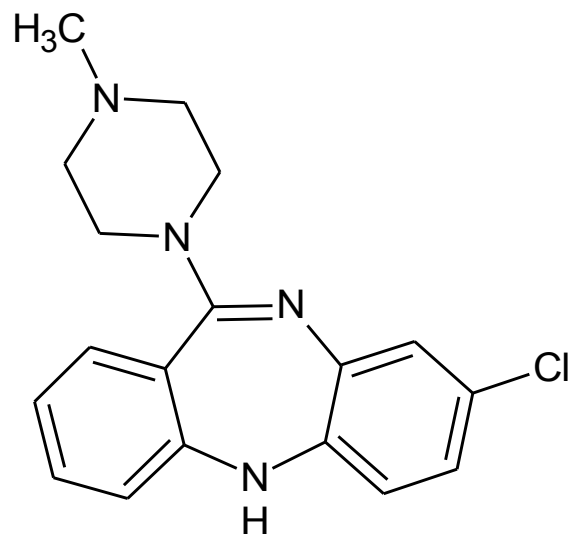
- podobné jako u fenothiazinů a thioxanthenů, není extrapyramidový syndrom

„Atypická“ neuroleptika

- kromě dopaminergního ovlivňují i serotoninergní systém

Tricyklické sloučeniny*

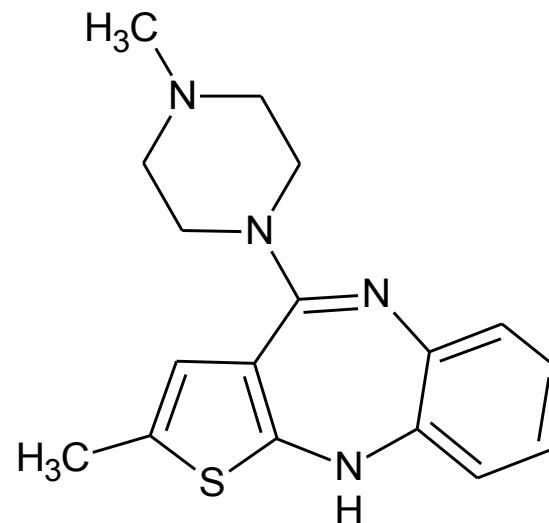
Orthokondenzované diazepiny



8-chlor-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5*H*-dibenz[*b,e*][1,4]diazepin

klozapin

Closapin Desitin[®], Leponex[®]



2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10*H*-thieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin

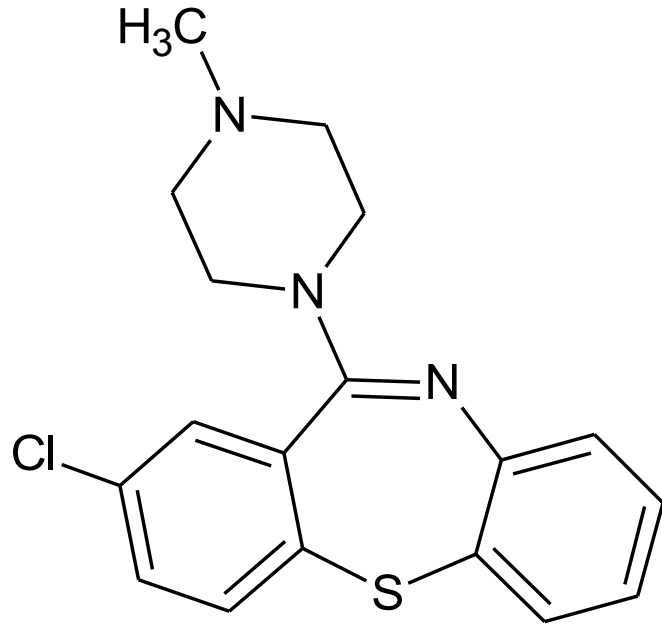
olanzapin

Zalasta[®], Zyprexa[®] ...

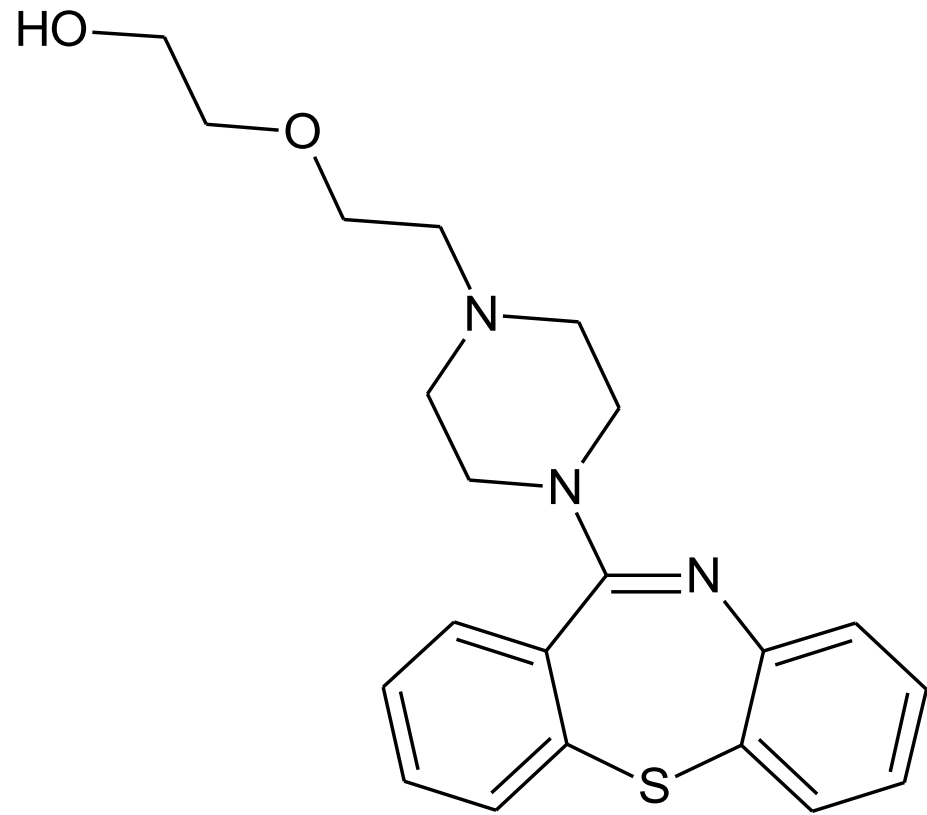
*v ČR reg. 2251 preparátů (ATC N05AH)!

Tricyklické sloučeniny

Orthokondenzované thiazepiny



klotiapin



kvetiapin

Derin[®], Uxippra[®] ...

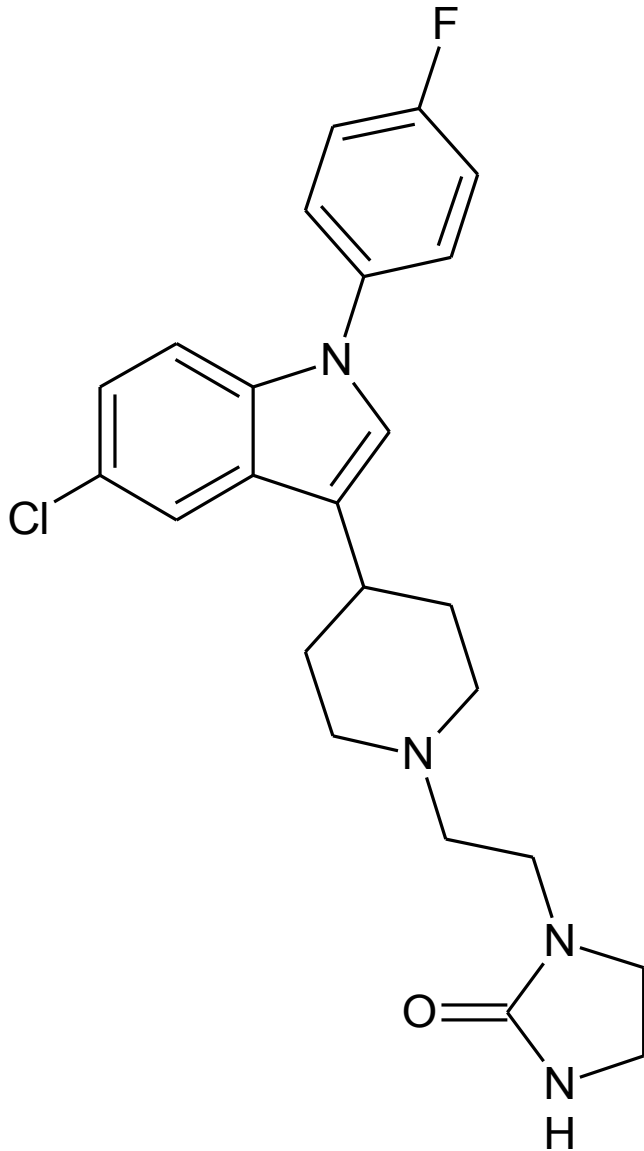
Mechanismus účinku tricyklických atyp. neuroleptik:

- serotoninoví antagonisté na 5-HT_{2A/2C} subtypu receptorů
- silná afinita k dopaminovým receptorům, avšak slabá k D₂

Nežádoucí účinky:

- agranulocytóza
- kardiovaskulár: ortostatická hypotenze, TdP dysrytmie

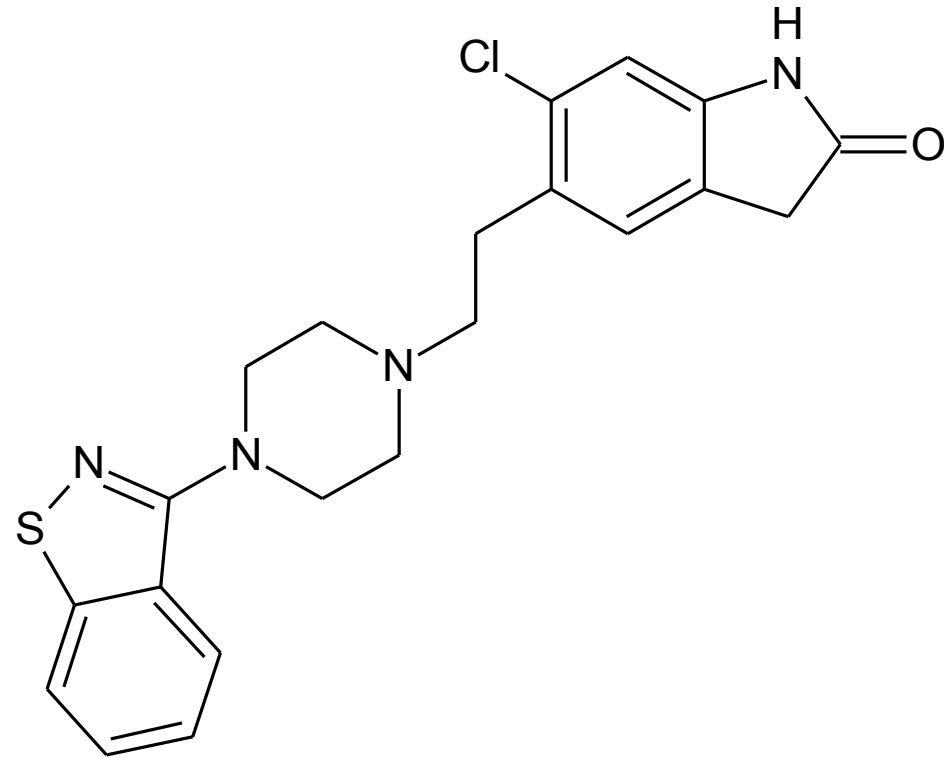
Deriváty indolu



sertindol

•antagonista 5-HT₂ a D₂-rp.

Serdolect®



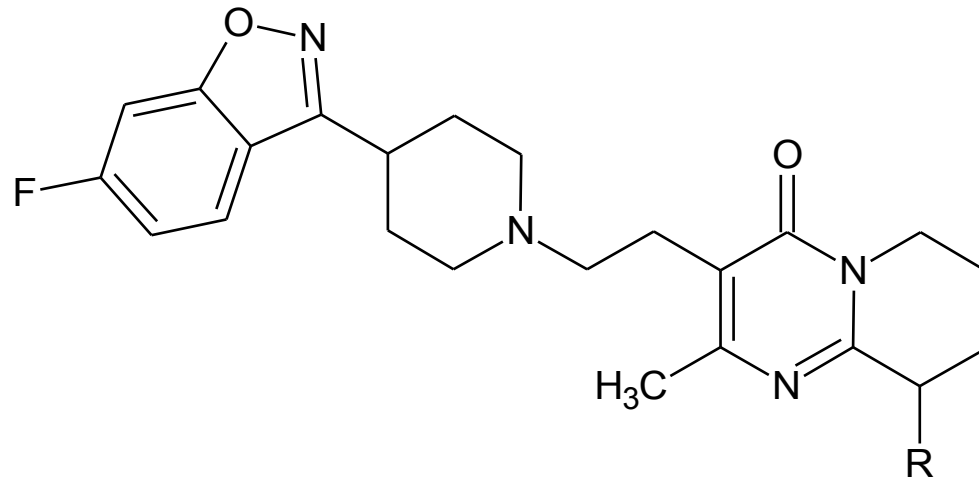
ziprasidon

•D₂-antagonista

•extrapyramidový syndrom se vyskytuje méně než u „typických“

Zeldox®, Zypsila® ...

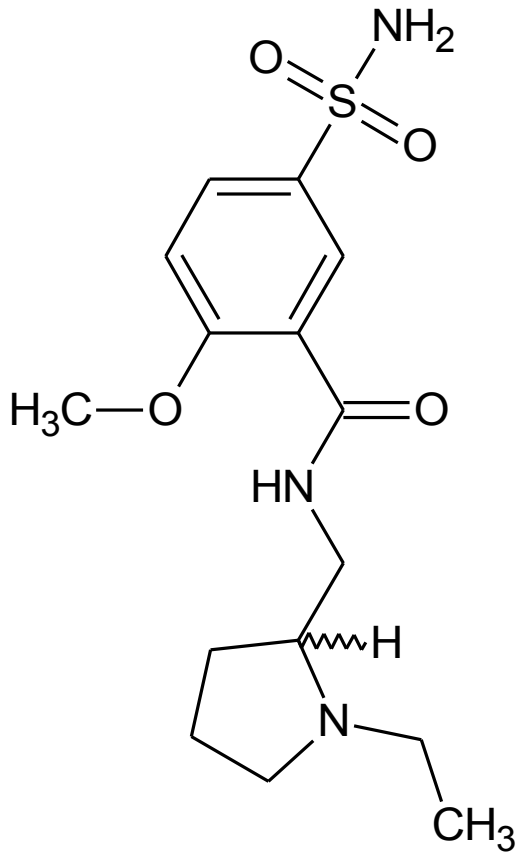
Jiné struktury



R = H **risperidon** Ridoner[®], Rigenin[®] ...
R = OH **paliperidon** Invega[®]

- selektivně blokují D₂ a 5-HT₂ receptory
- potlačují pozitivní i negativní symptomy
- NÚ & toxicita: somnolence, změny EKG, změněné vnímání

Deriváty benzamidů



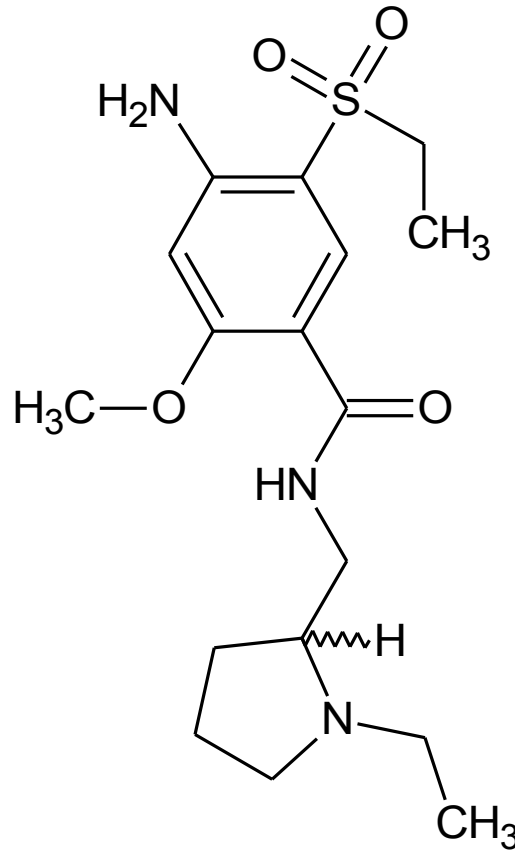
R,S-(±): **sulpirid**

Dogmatil[®], Sulpirol[®] ...

- selektivní antagonista D₂-receptoru
- v nižších dávkách antidepresivum - inhibuje presynaptické D₂-rp., ve

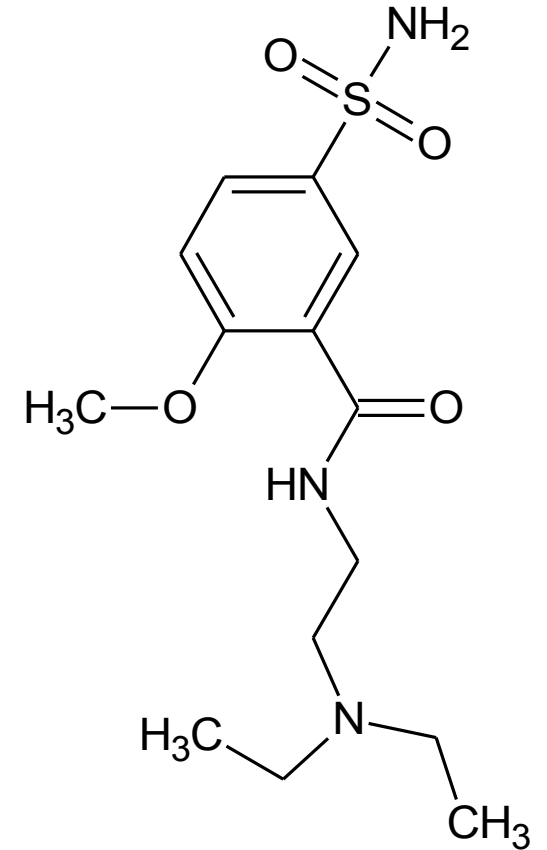
vyšších postsynaptické

S-(-): **levosulpirid**



amisulprid

Amilia[®], Deniban[®] ...



tiaprid

Tiupra[®], Tiapridal[®] ...