

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

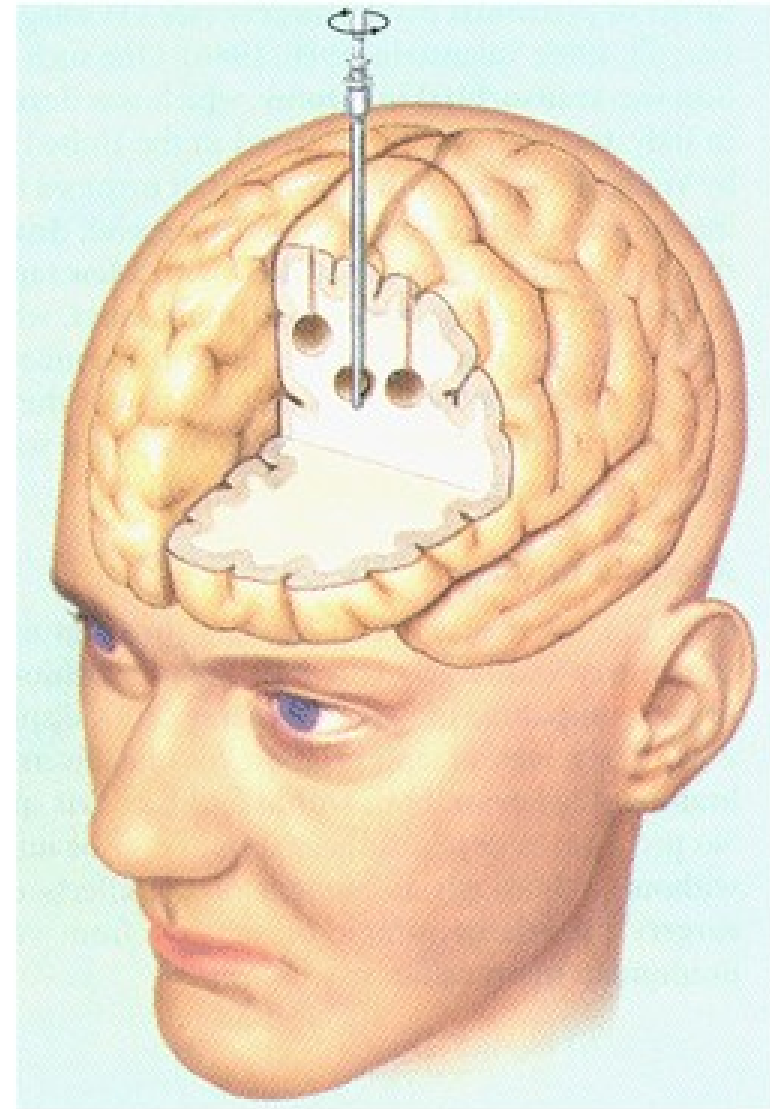
### The Prefrontal Lobotomy Procedure of Moniz and Lima



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 dopaminerní aktivita

Antagonisté D<sub>2</sub>-dopaminového receptoru

### Dnes

Obnovený zájem o roli serotoninu (5-HT)

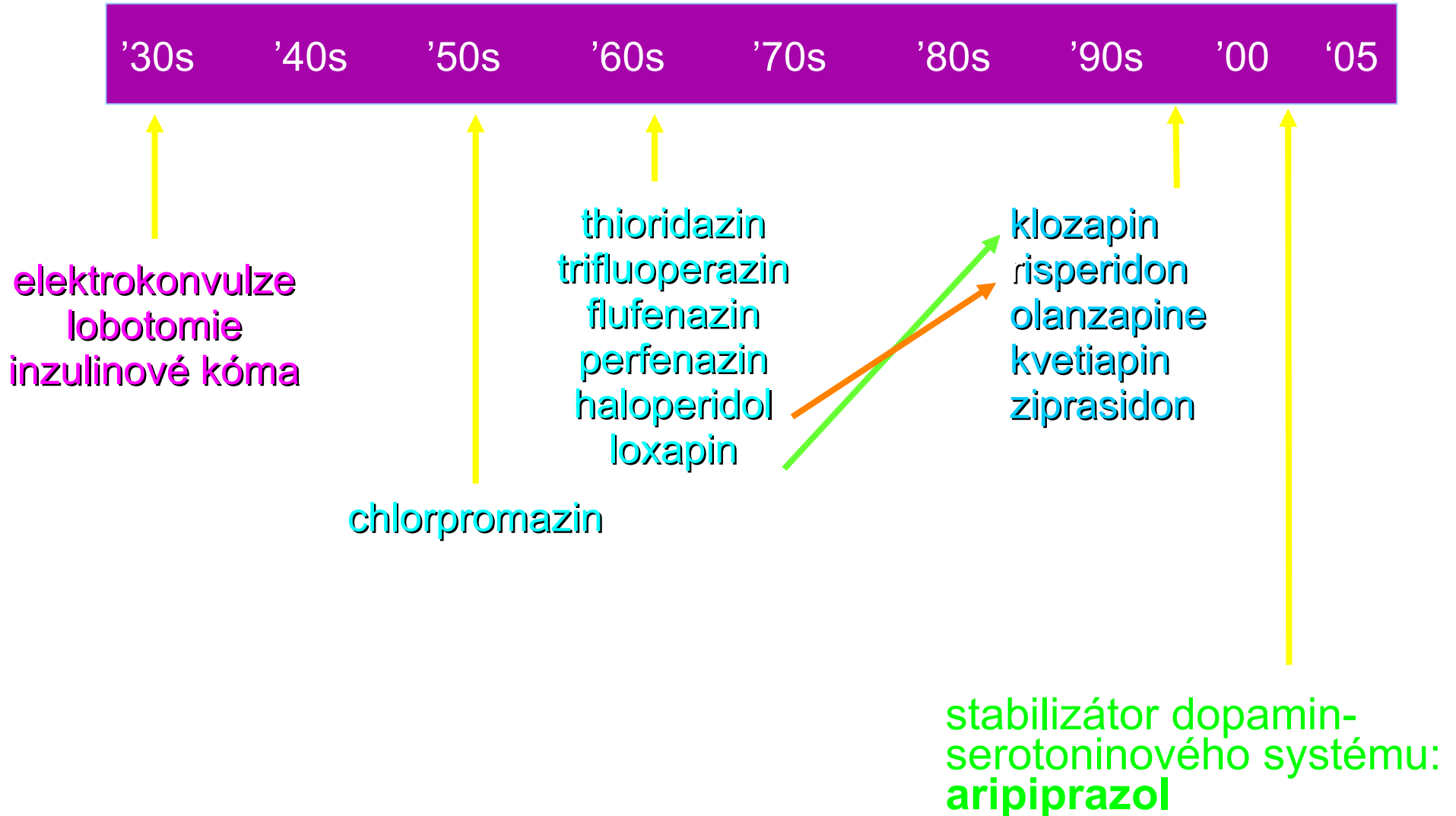
“Kombinovaní” 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> antagonisté

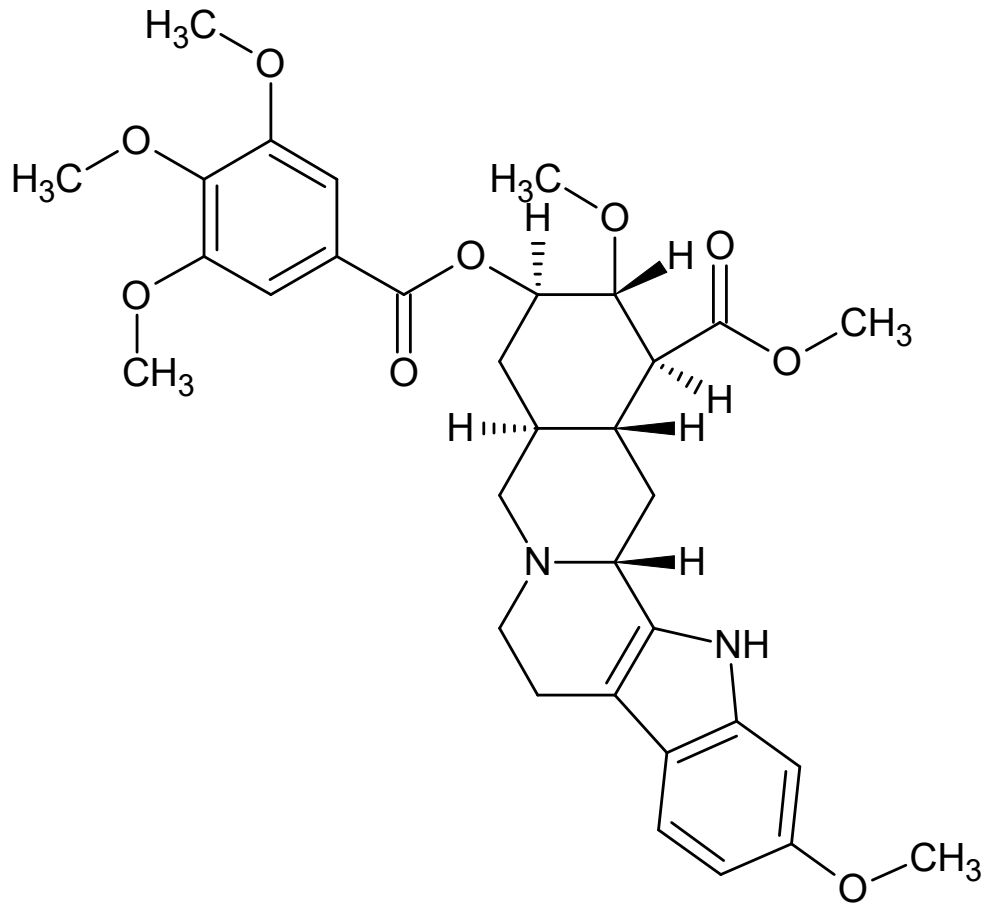
### Budoucnost

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

selektivnější antagonisté  
smíšení agonisté/antagonisté  
analoga 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**

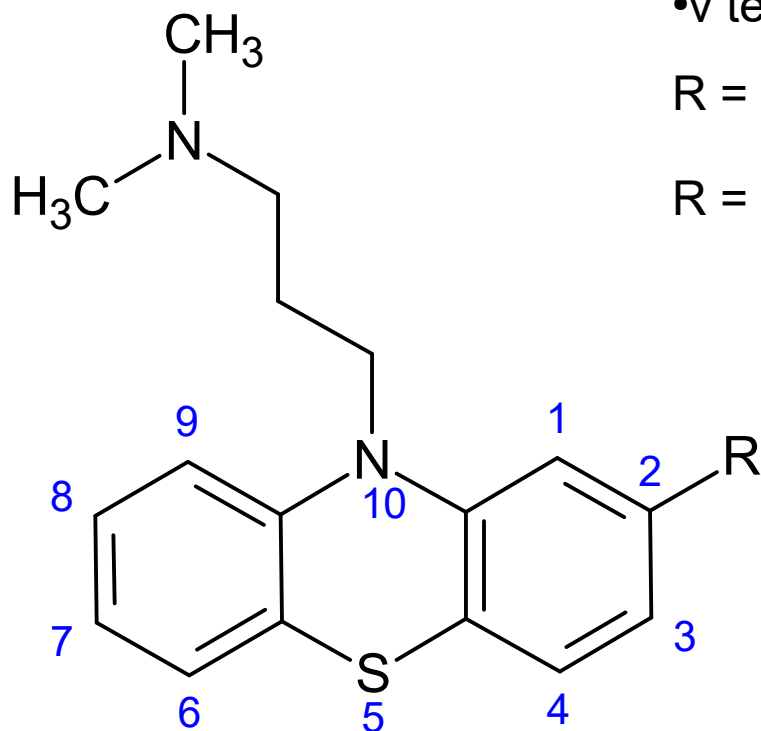
R = Cl      **chlorpromazin** Plegomazin®

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

• v terapii od r. 1953

R = CF<sub>3</sub>      **triflupromazin**

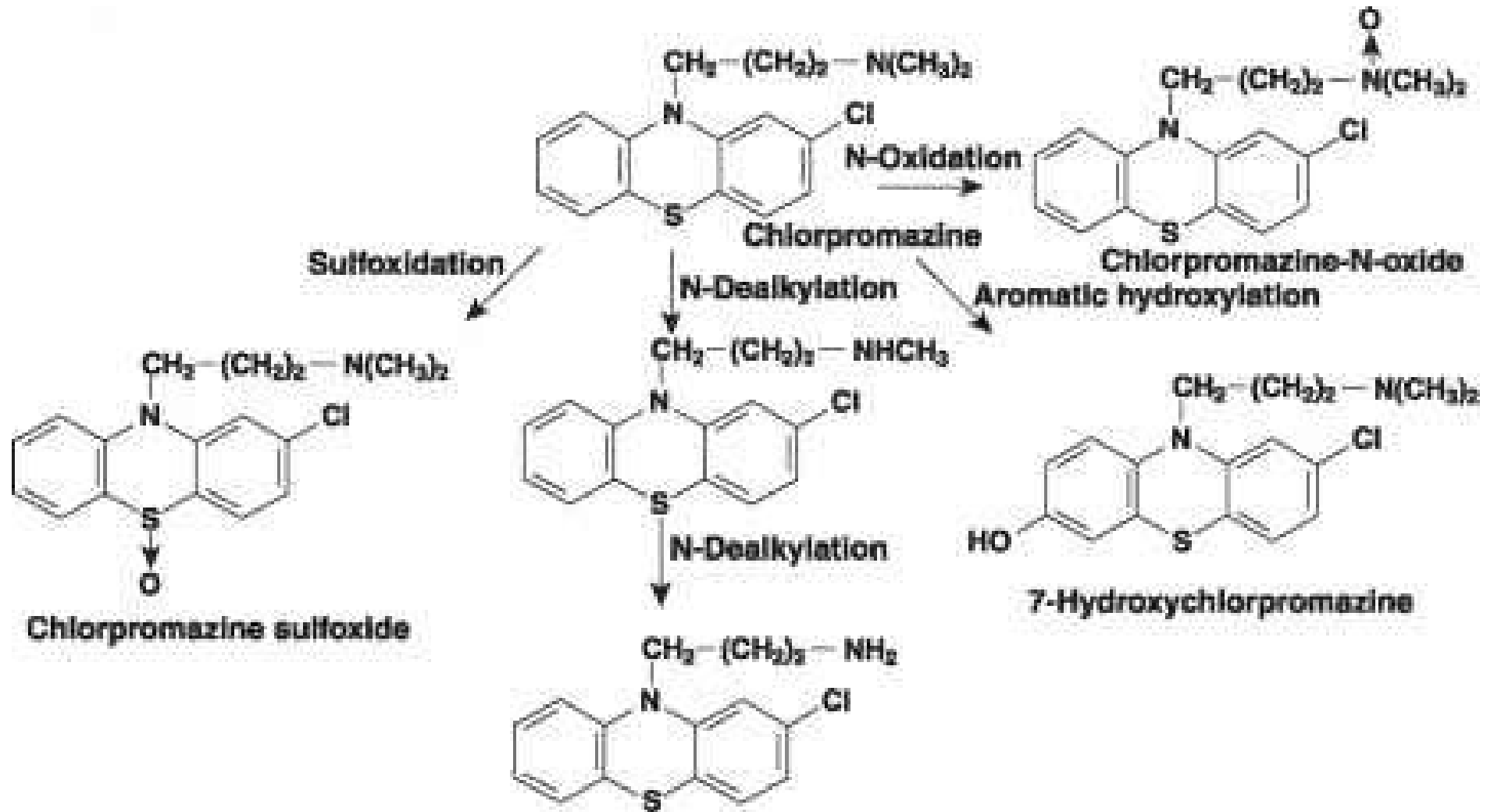
R = CH<sub>3</sub>CO      **acepromazin**



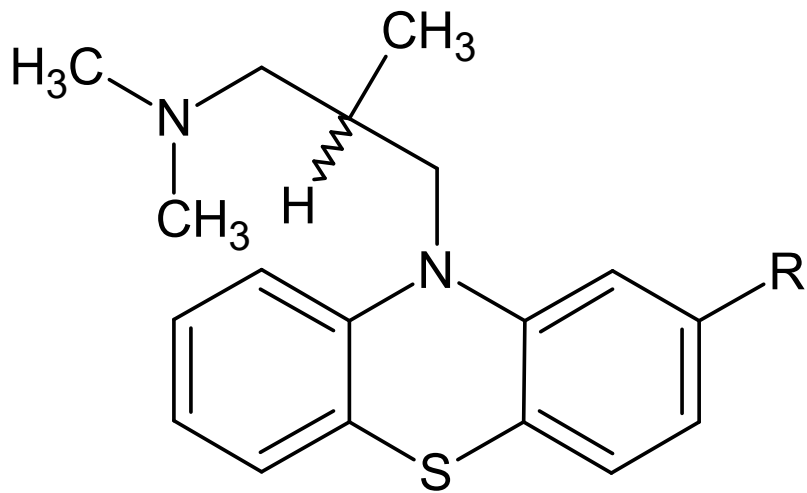
H. Labroït



# Metabolismus chlorpromazinu



## Fenothiaziny s rozvětveným postranním aminoalkanovým řetězcem



R = H

**alimentazin**

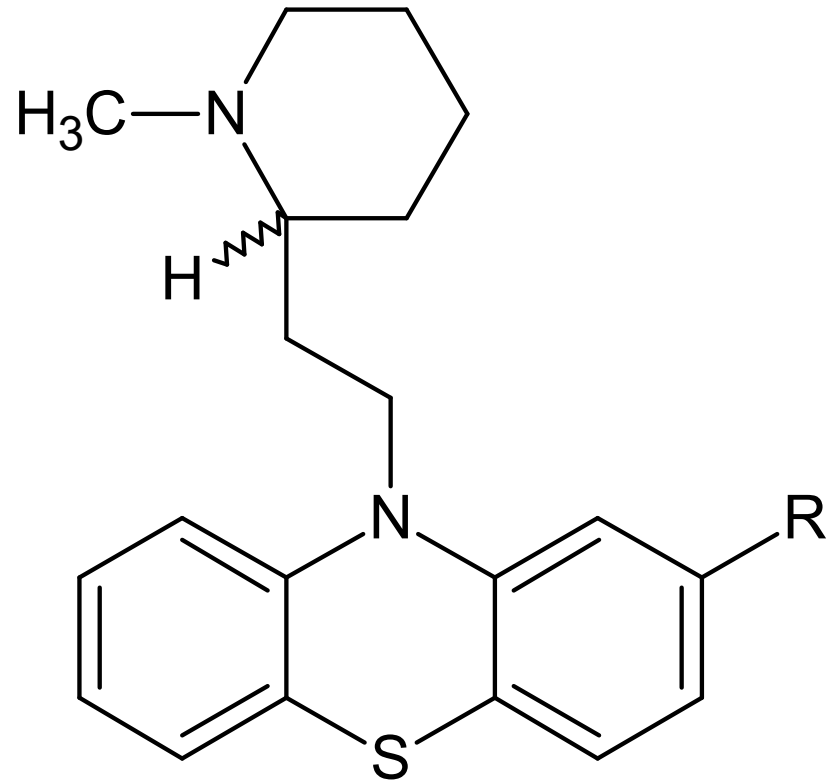
R = C≡N

**cyamemazin**

R = OCH<sub>3</sub>; R-(-) **levomepromazin**

Tisercin<sup>®</sup>

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

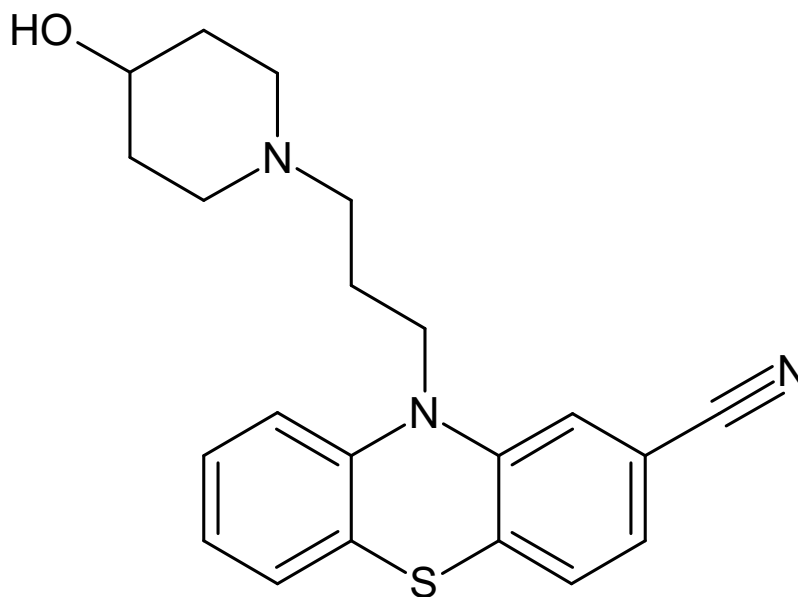


R = CH<sub>3</sub>S    **thioridazin**

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

R = CH<sub>3</sub>SO    **mesoridazin**

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

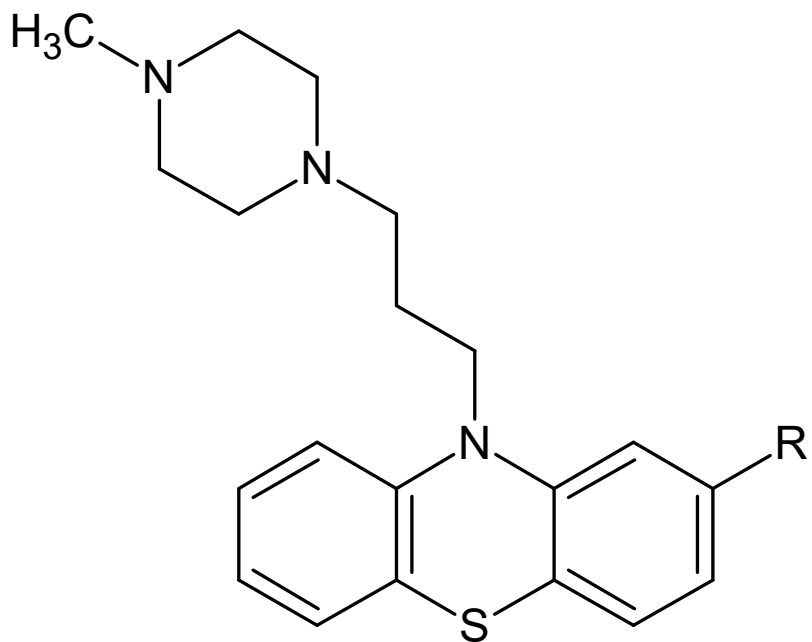


### **periciazin**

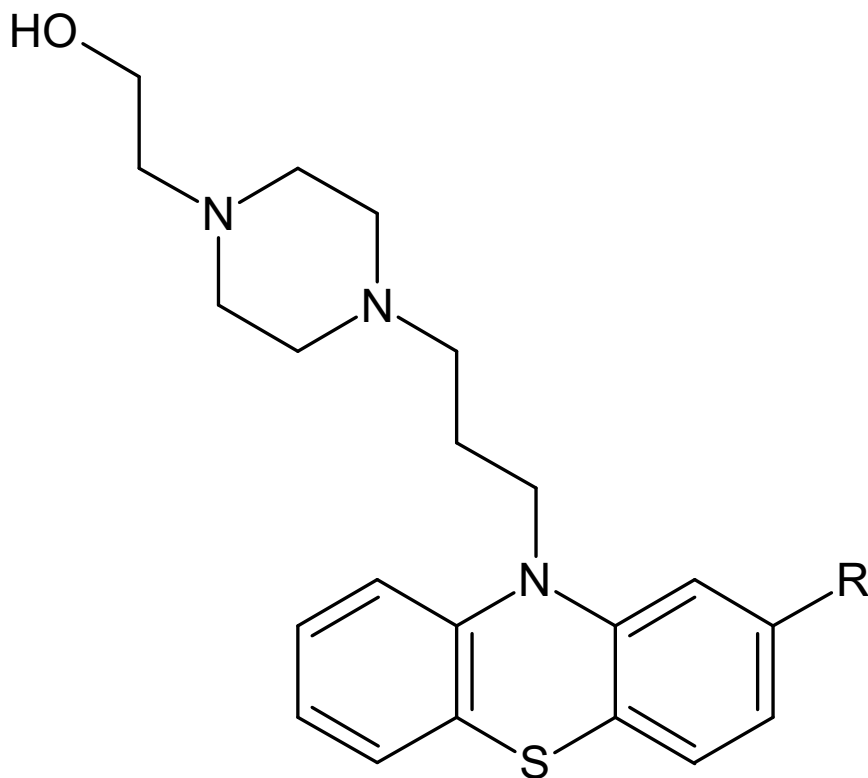
syn. propericiazin

•NÚ: hypersenzitivita vizuálního vnímání

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

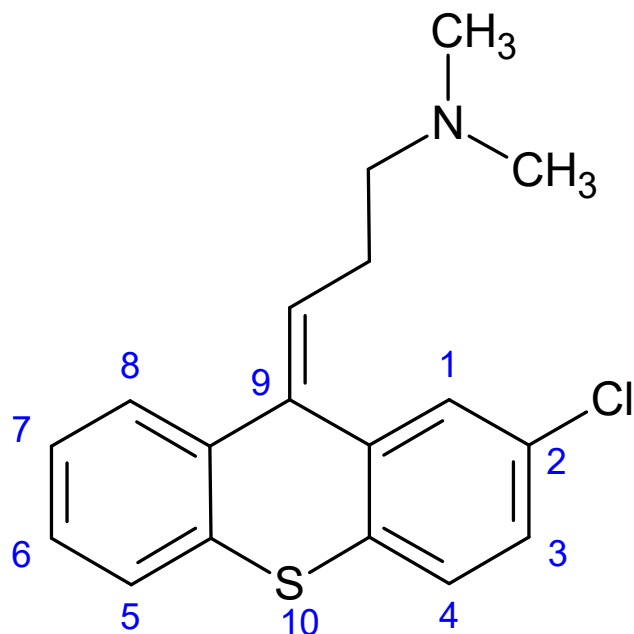


R = H      **perazin**  
R = CF<sub>3</sub>    **trifluperazin**



R = Cl      **perfenazin**  
R = CF<sub>3</sub>    **flufenazin**    Moditen Depot<sup>®</sup>  
inj. sol.

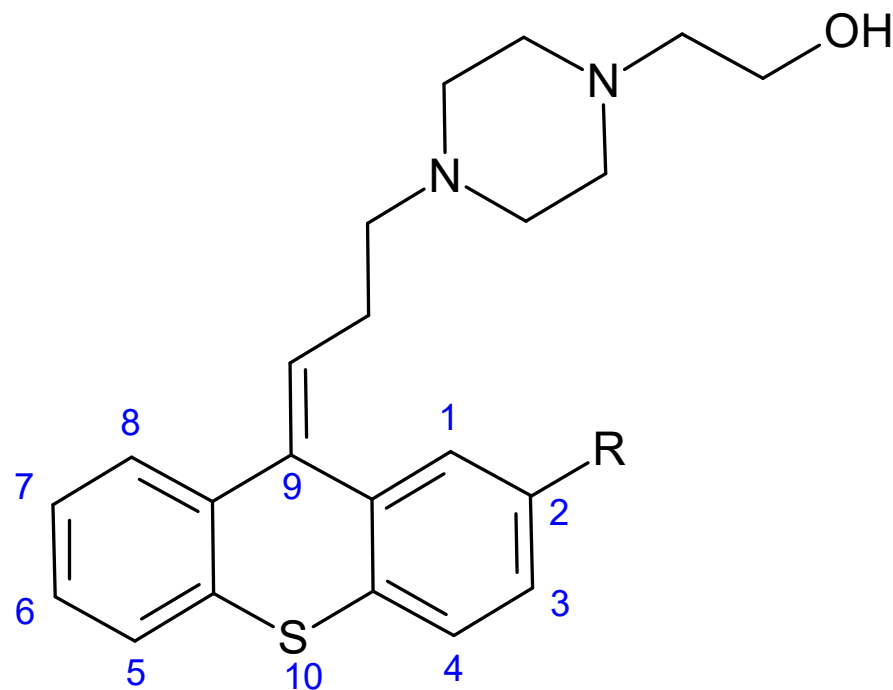
## Thioxanthy: izosterní analoga fenothiazinů



### chlorprothixen

•Z-izomer

Chlorprothixen Léčiva<sup>®</sup>



R = Cl

•směs *E/Z*: klopentixol

•Z-izomer: zuklopentixol Cisordinol<sup>®</sup>

R = CF<sub>3</sub> flupentixol Fluanxol<sup>®</sup>

•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 alkyly 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, -CF<sub>3</sub>, -CN), aktivita roste s lipofilitou a elektronakceptorovými vlastnostmi; elektrondor. subst. (-OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>) aktivitu snižují

### 3. tricyklické jádro

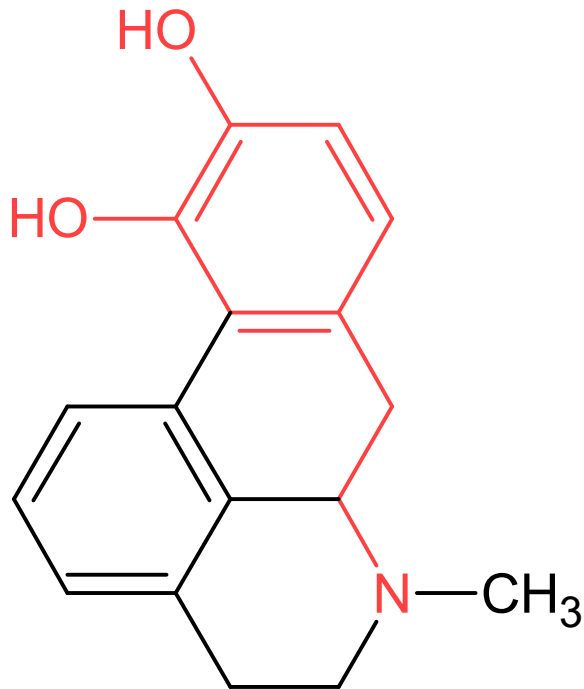
- disubstituce snižuje aktivitu, otevřením kruhu aktivita zcela mizí
- náhrada S za C, O, Se aj. snižuje aktivitu; náhrada N(10) snižuje aktivitu s výjimkou náhrady alkyliden substituovaným C ( $\Rightarrow$  thioxantheny)
- při izosterní náhradě C(2) za N aktivita zachována ( $\Rightarrow$  2-azafenothiaziny)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

### 4. modifikace aminoskupiny postranního řetězce

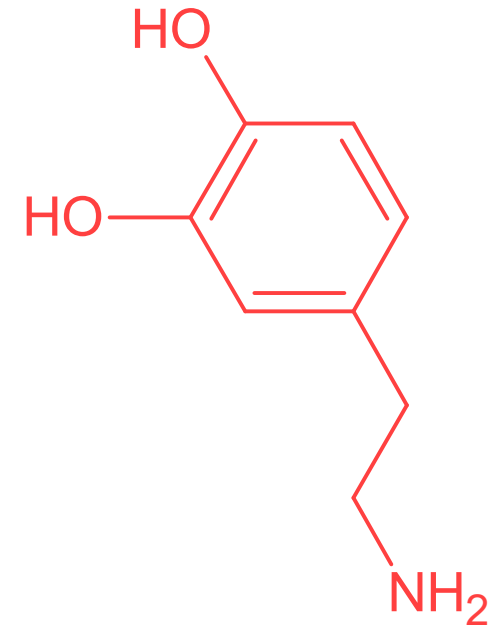
- nejvyšší aktivitu mají terciární aminy (pK<sub>a</sub> 8-10)
- methyly na dusíku vedou k vyšší aktivitě než větší alkyly; receptor je dlouhý a úzký, což dokazuje tolerance fenylu v pol. 2 řetězce
- aminoskupina může být částí cyklu; k použitelným cyklickým substituentům patří pyrrolidin, piperidin 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

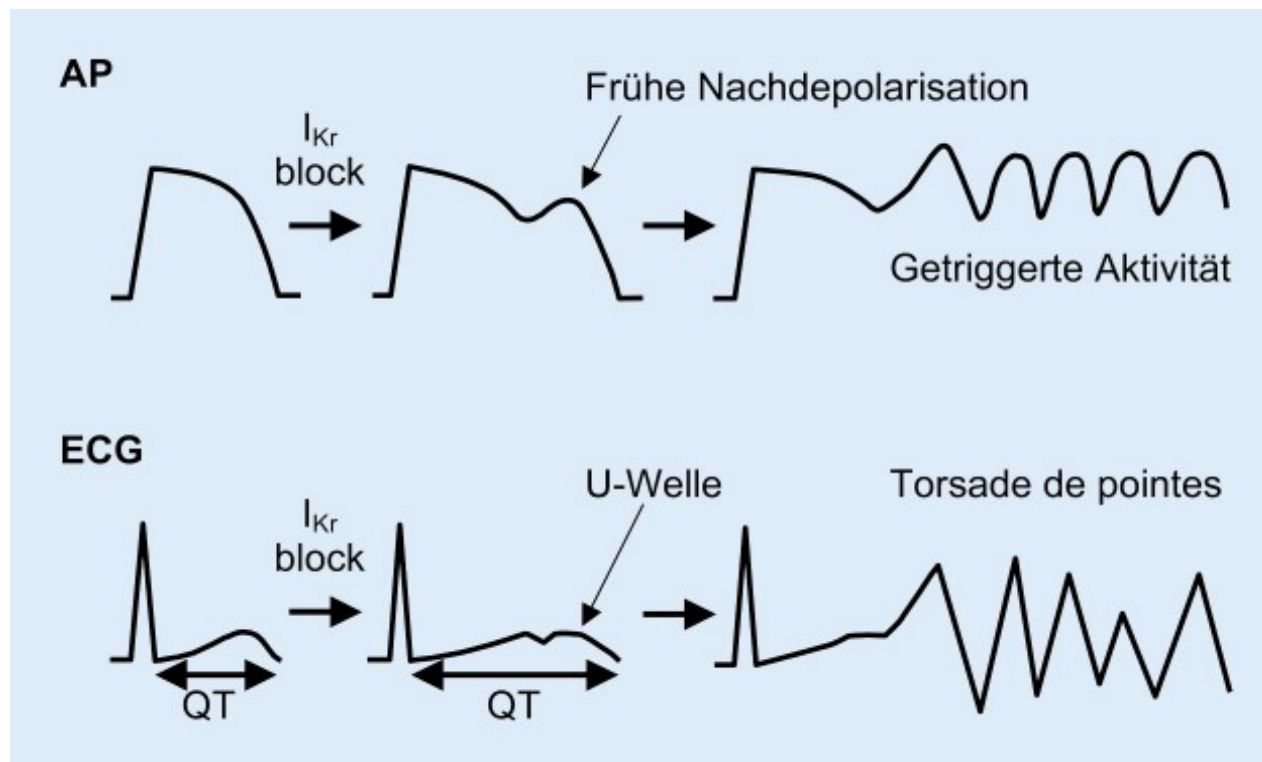


dopamin



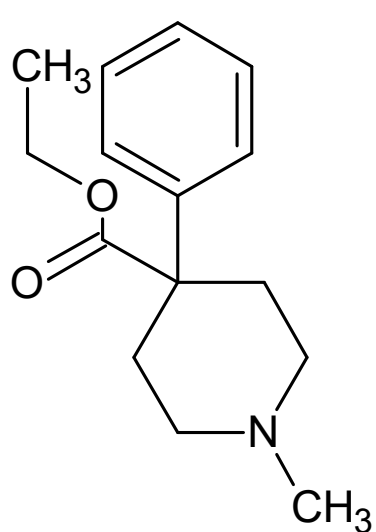
## Nežádoucí účinky fenothiazinů a thioxanthenů

- 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)

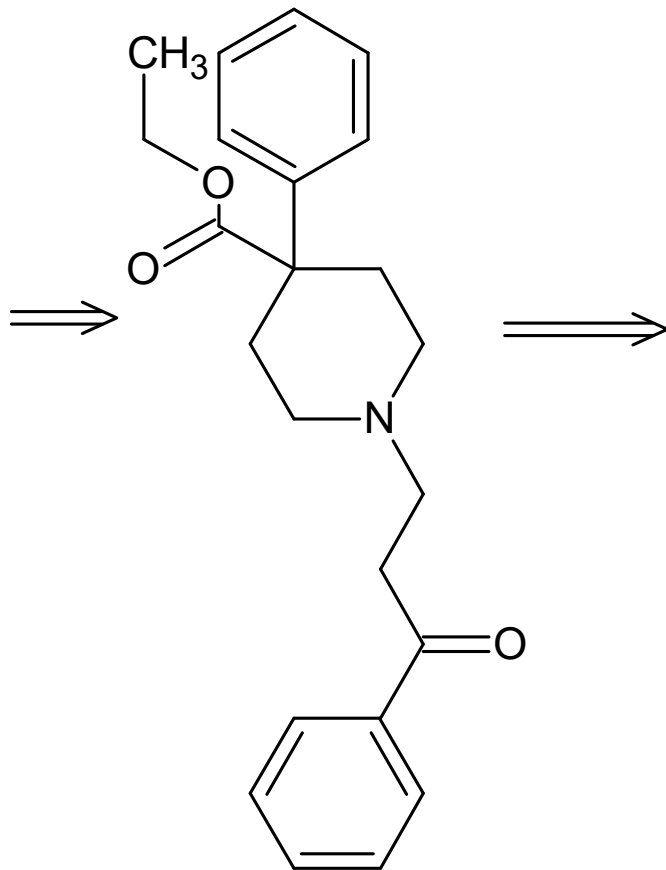


# „Typická“ neuroleptika: butyrofenony a difenylbutylpiperidiny

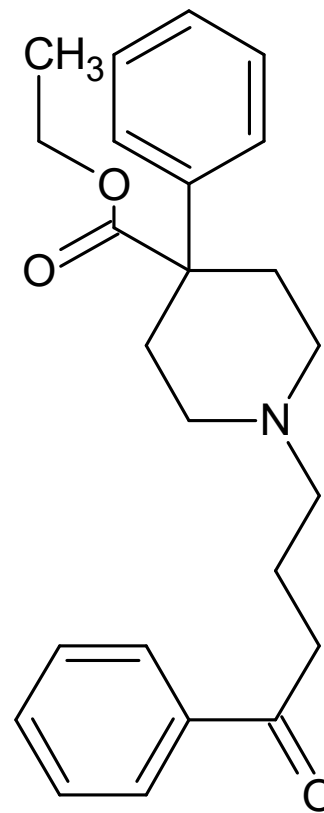
## Vznik butyrofenonů



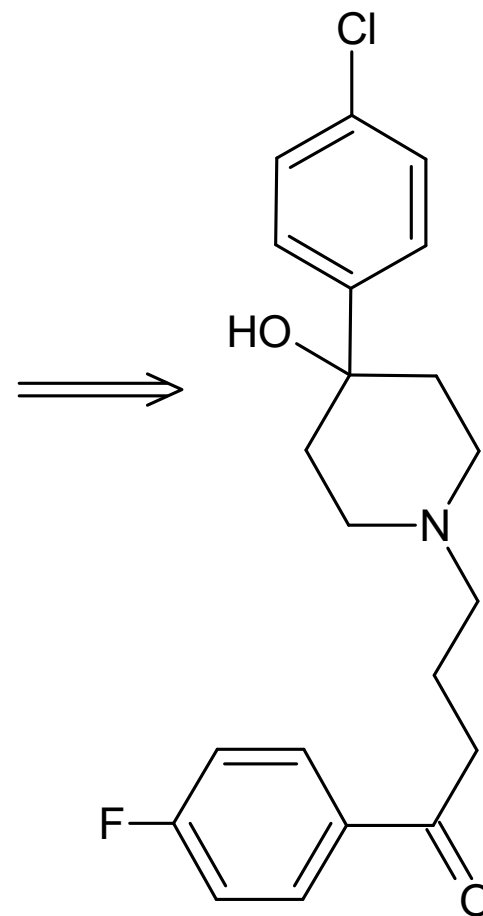
pethidin  
analgetikum-anodynum



propiofenonový analog  
pethidinu  
•analgeticky 200x  
účinnější

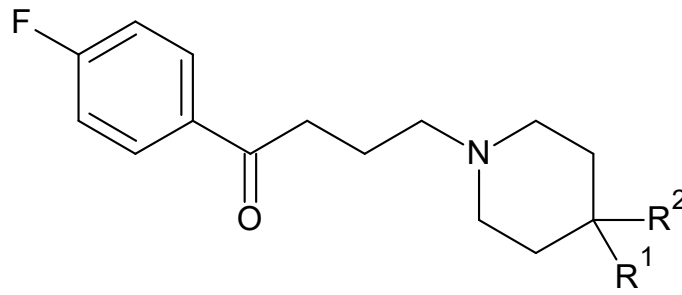


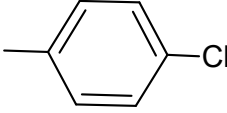
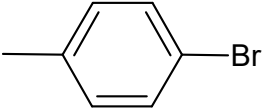
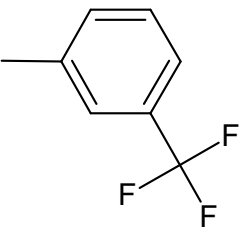
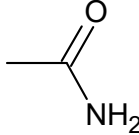
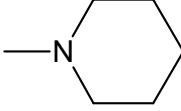
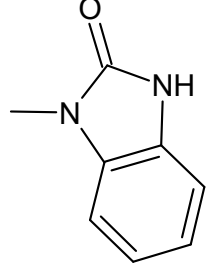
butyrofenonový  
analog pethidinu  
•analg. srovnatelný  
s pethidinem, jiné  
aktivity pod.  
chlorpromazinu



**haloperidol**  
•prototyp  
butyrofenonových  
antipsychotik  
•10x účinnější  
než  
chlorpromazin

# Butyrofenony



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	INN	LP
OH	CH <sub>3</sub>	<b>melperon</b>	Buronil
OH		<b>haloperidol</b>	Haloperidol Richter
OH		<b>bromperidol</b>	
OH		<b>trifluorperidol</b>	
		<b>pipamperon</b>	
H		<b>benperidol</b>	

# Metabolismus haloperidolu

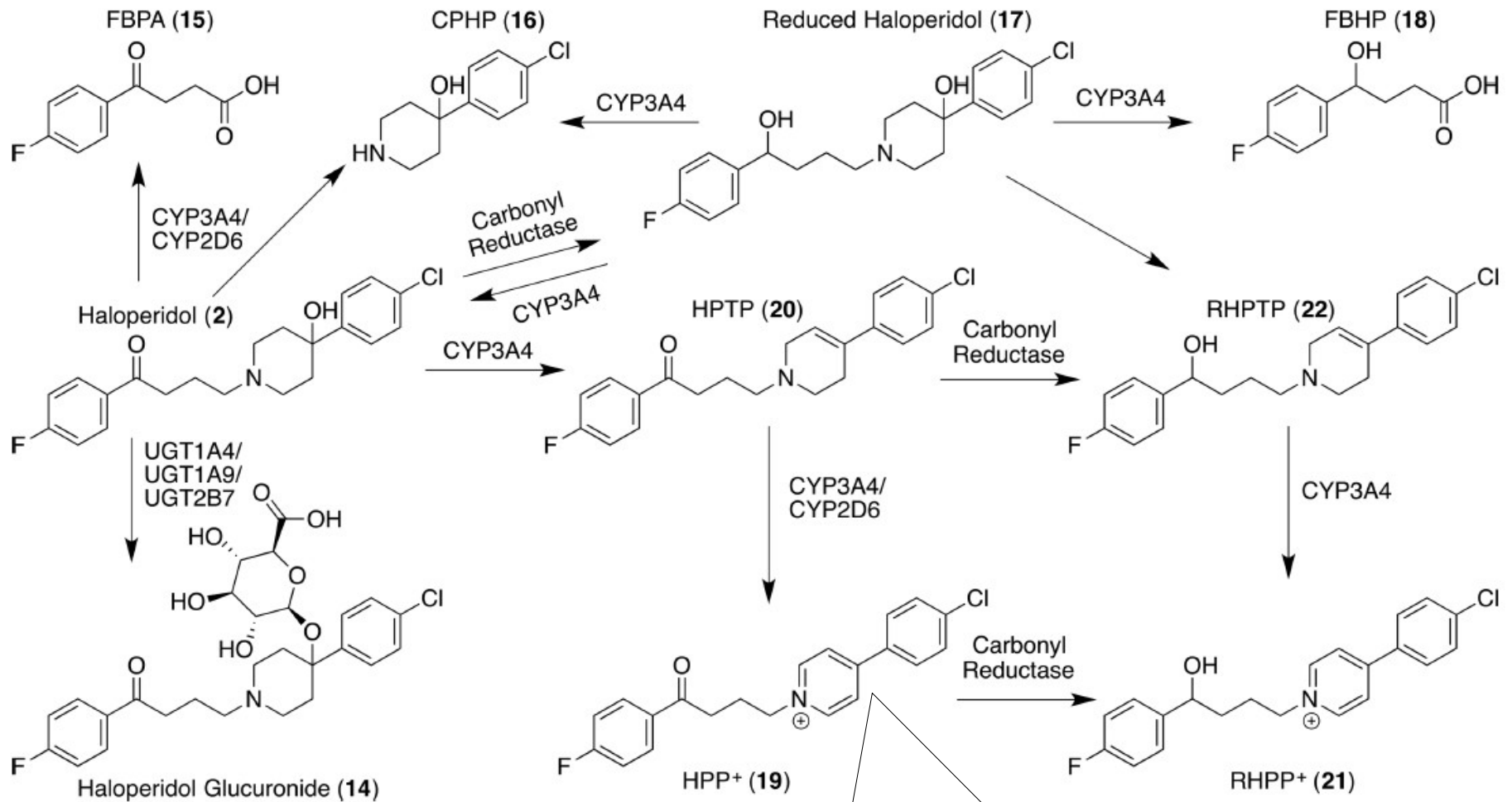
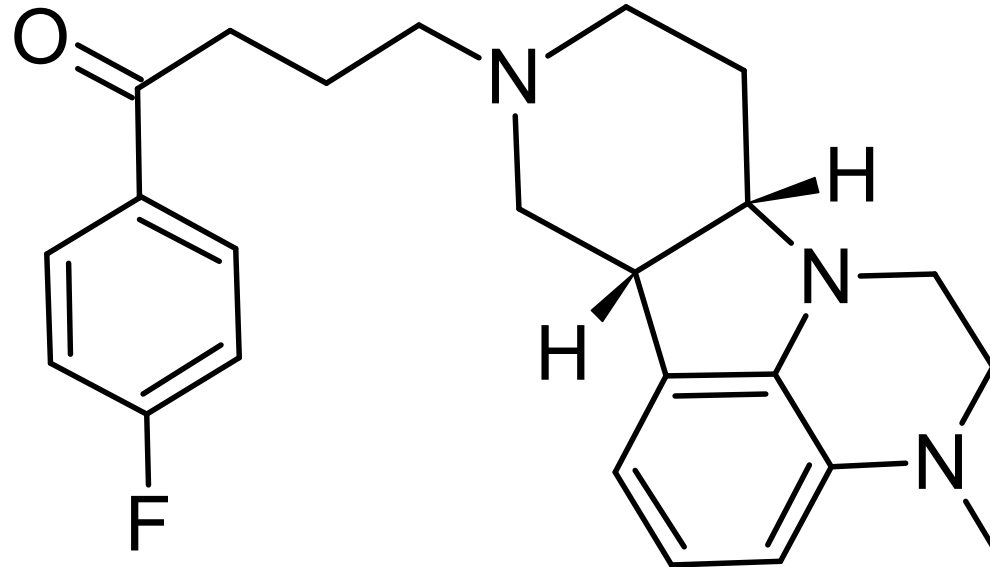


Figure 3. Structures of metabolites of haloperidol (2).

Pravděpodobně způsobuje parkinsonský syndrom

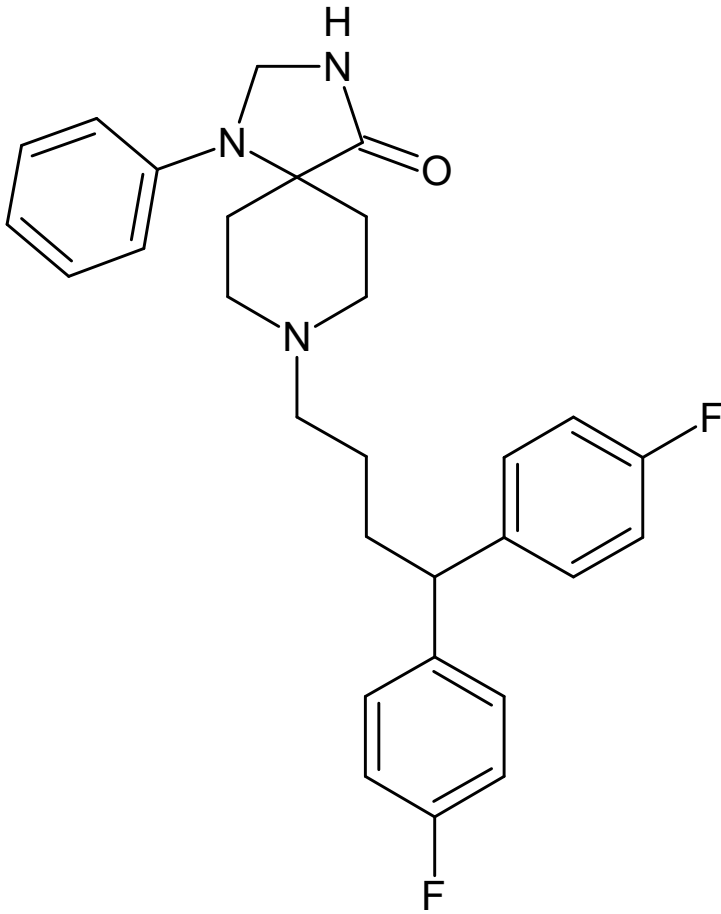


## lumateperon

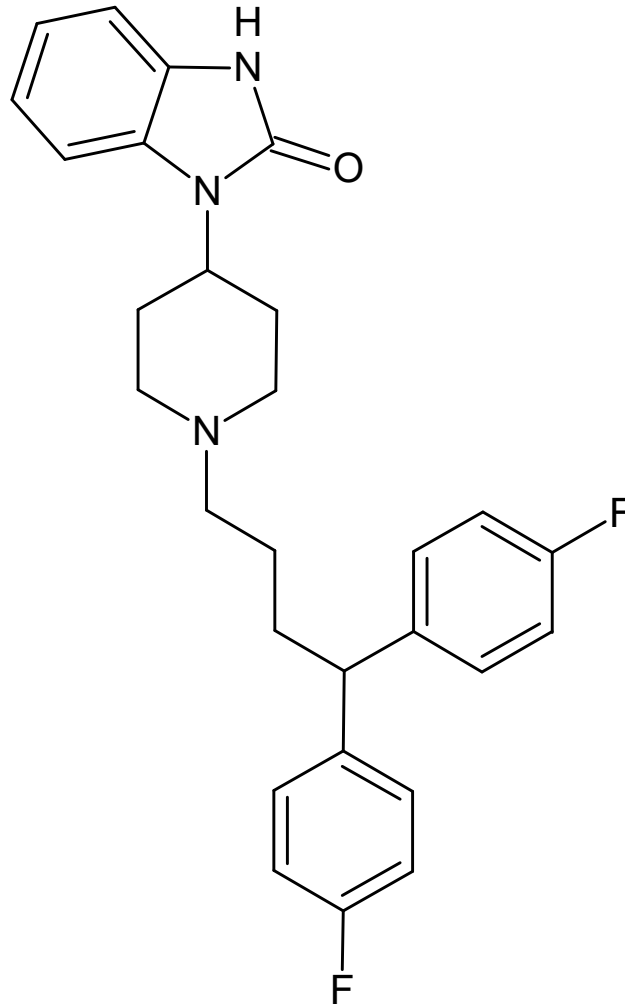
syn. ITI-007

- Caplyta® cps. (reg. USA)
- indikace: schizofrenie u dospělých
- antagonist 5HT<sub>2a</sub>
- parciální agonista na presynaptickém D<sub>2</sub>
- antagonist na postsynaptickém D<sub>2</sub>
- blokátor transportu 5HT
- glutamátový receptor
- nízká afinita k  $\alpha_{1a}$  a  $\alpha_{1b}$ , 5HT<sub>2c</sub> a D<sub>4</sub>
- na M se neváže
- dobré výsledky v klin. studiích na schizofrenii, depresi, bipolární poruchu, poruch chování a spánku, agitovanosti u demence, autismu...

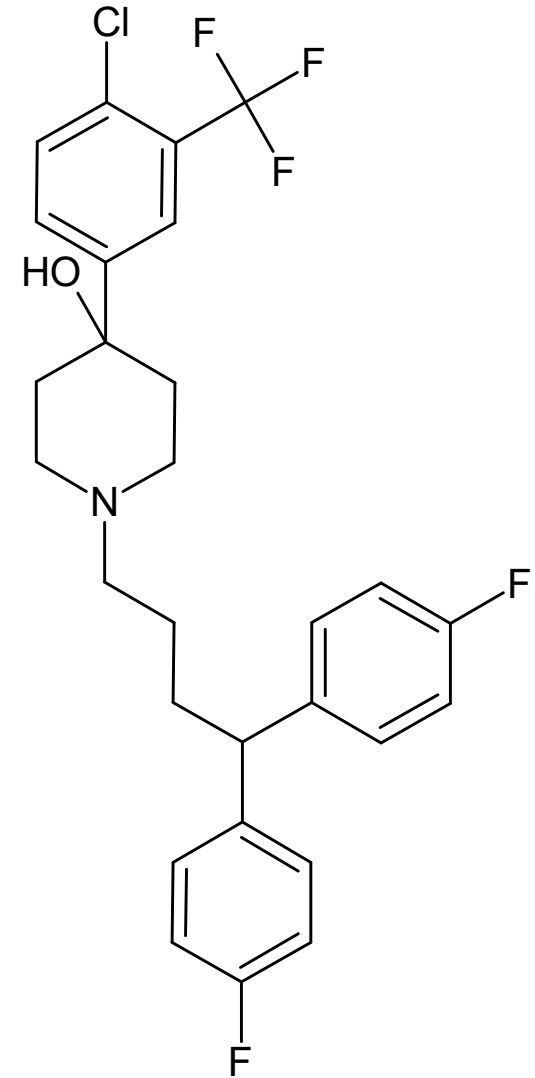
Difenylbutylpiperidiny



**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

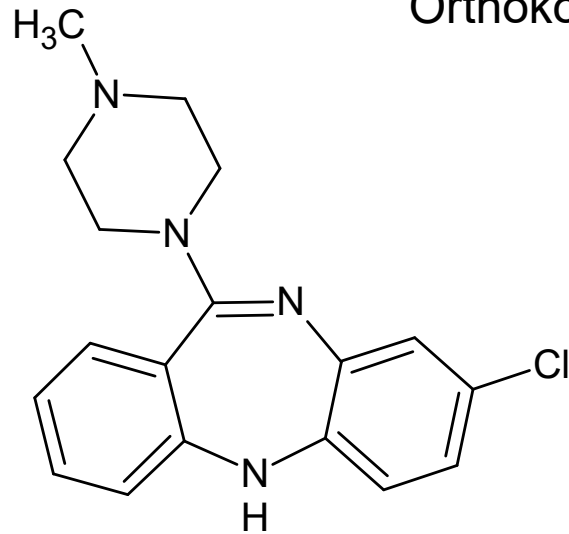
## „Atypická“ neuroleptika

- kromě dopaminergního ovlivňují i serotoninergní systém

Tricyklické sloučeniny

**MARTA** (= multi acting receptor targeted agents)

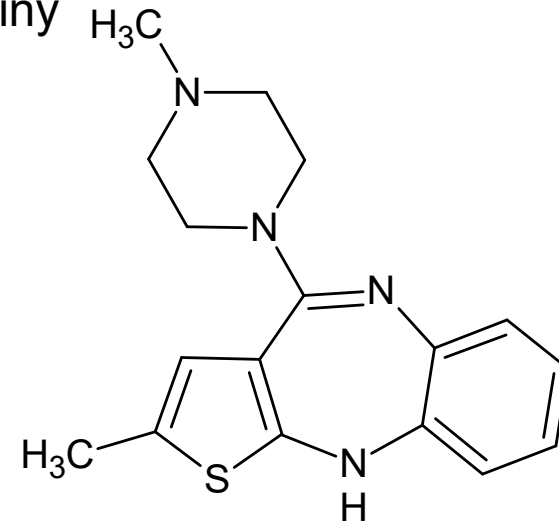
Orthokondenzované diazepiny



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

**klozapin**

Closapin Desitin<sup>®</sup>, Leponex<sup>®</sup>



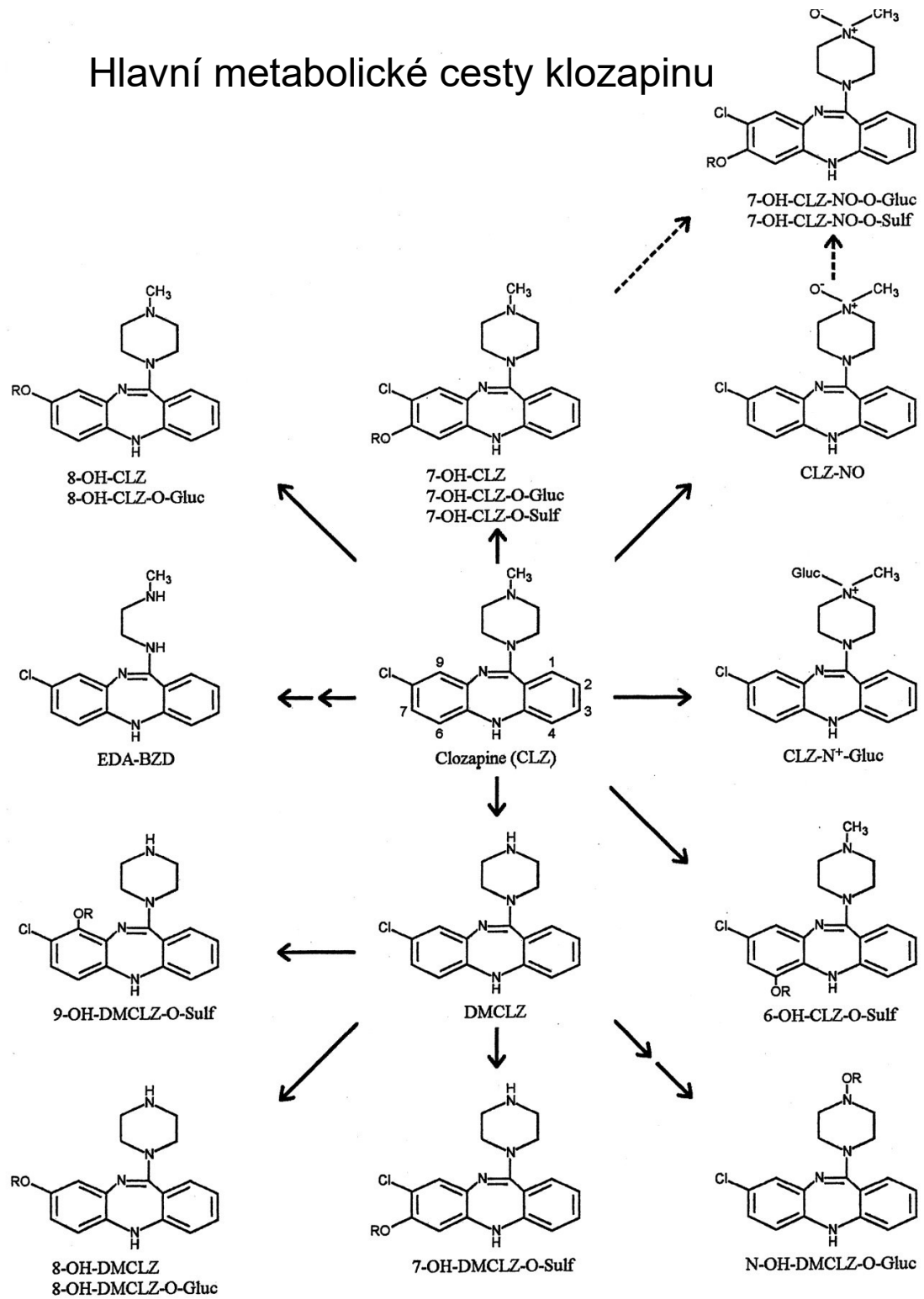
2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10*H*-thieno  
[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin

**olanzapin**

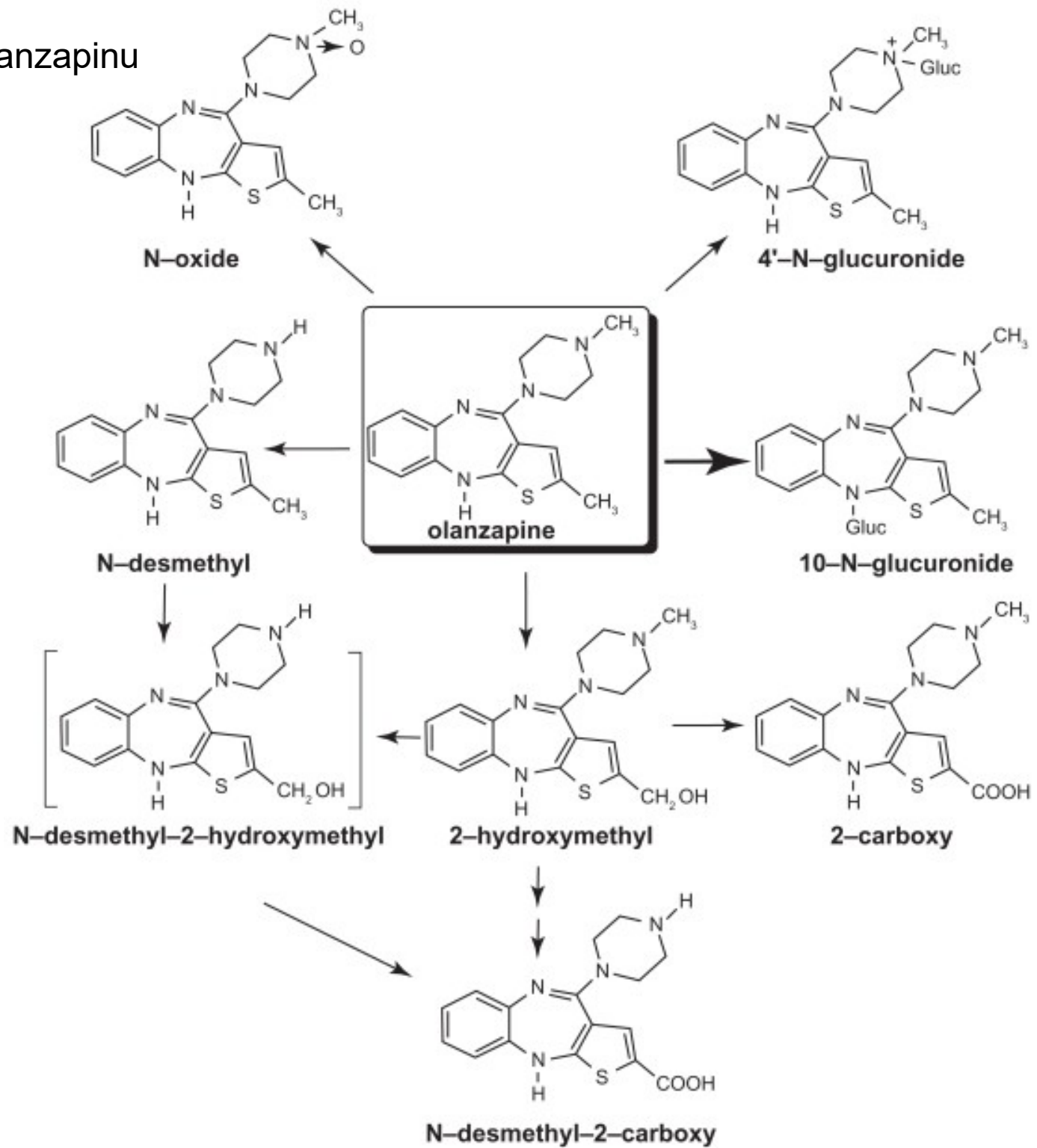
Zalasta<sup>®</sup>, Zyprexa<sup>®</sup> ...



# Hlavní metabolické cesty klozapinu

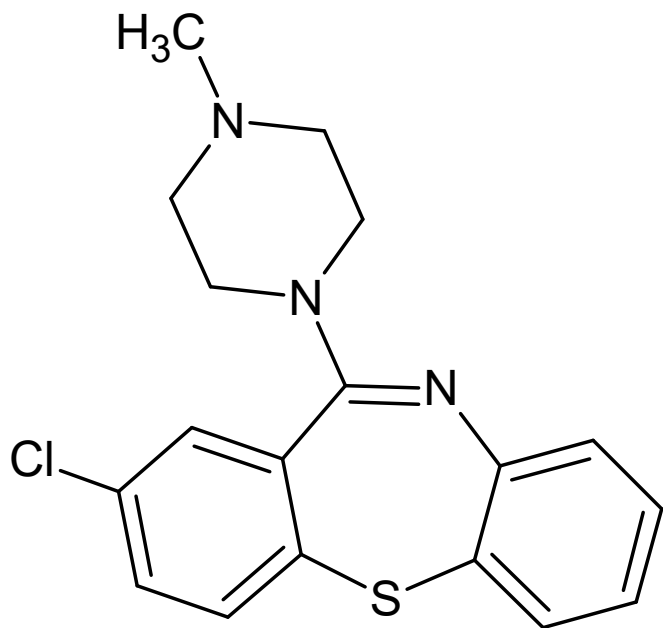


# Metabolismus olanzapinu

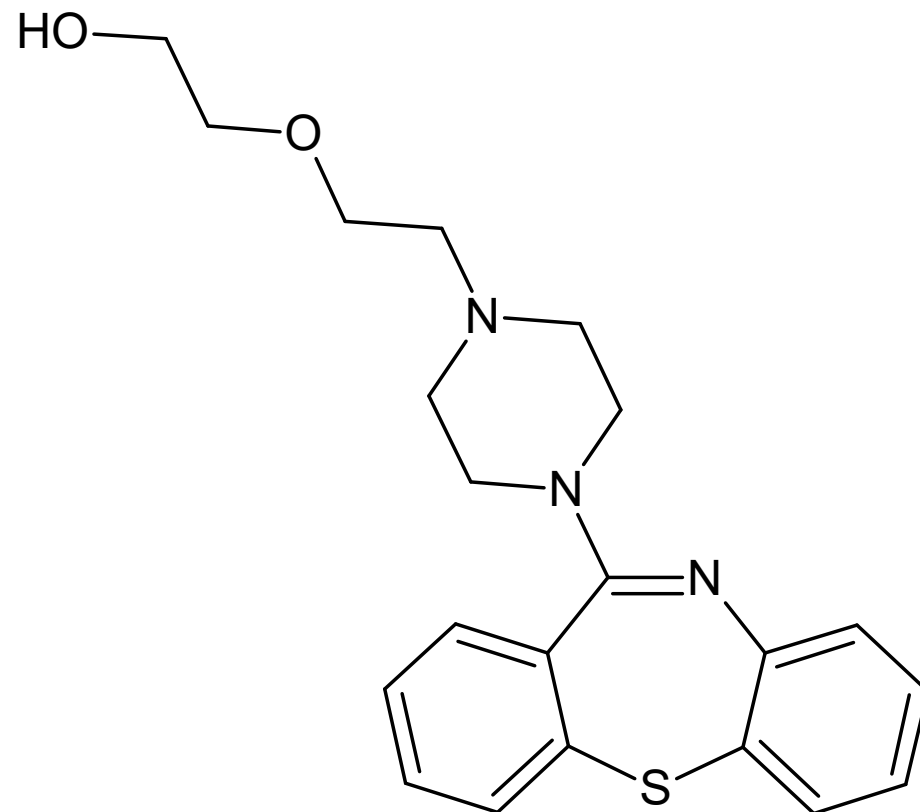


MARTA : Tricyklické sloučeniny

Orthokondenzované thiazepiny



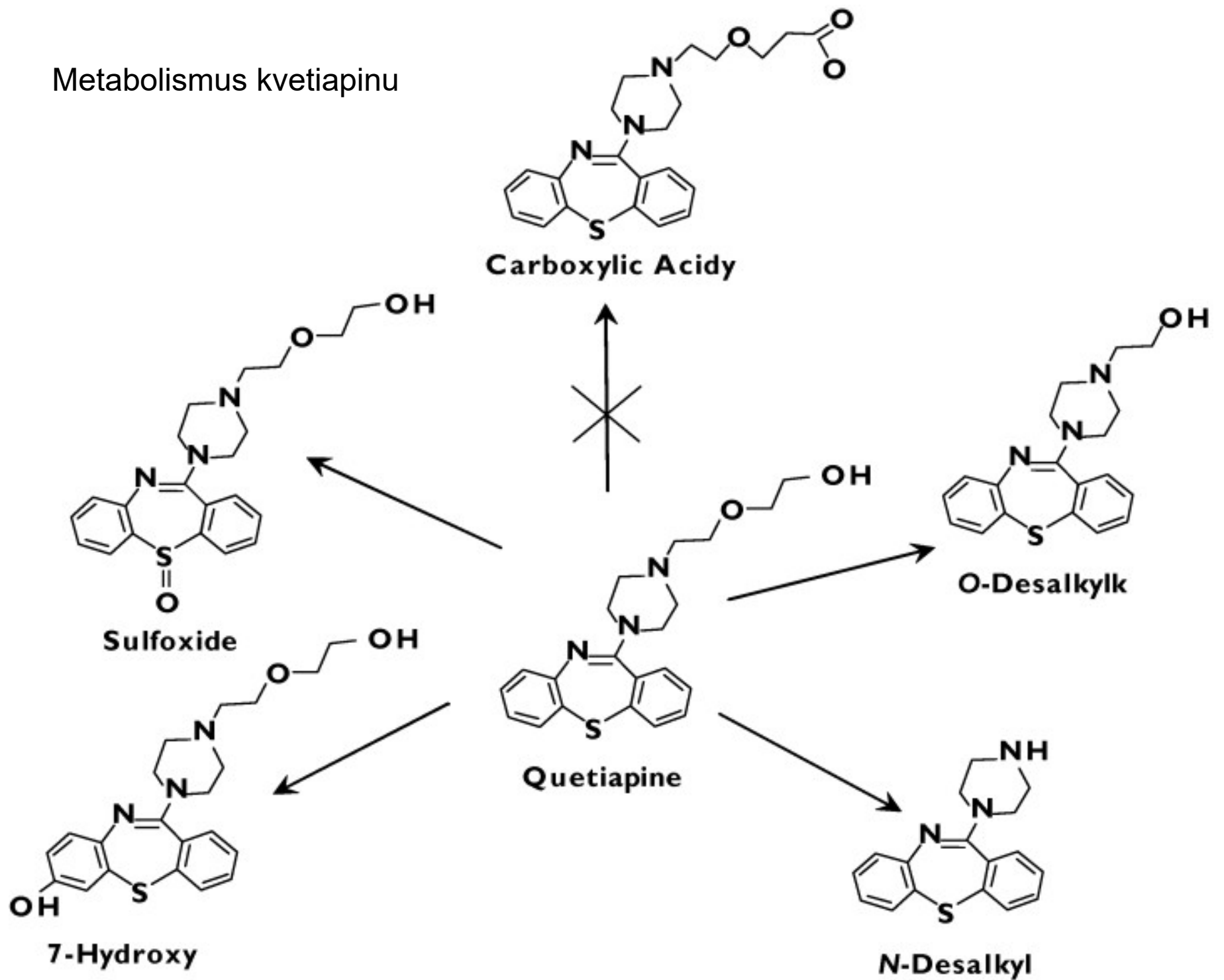
**klotiapin**



**kvetiapin**

Derin<sup>®</sup>, Uxippra<sup>®</sup> ...

# Metabolismus kvetiapinu



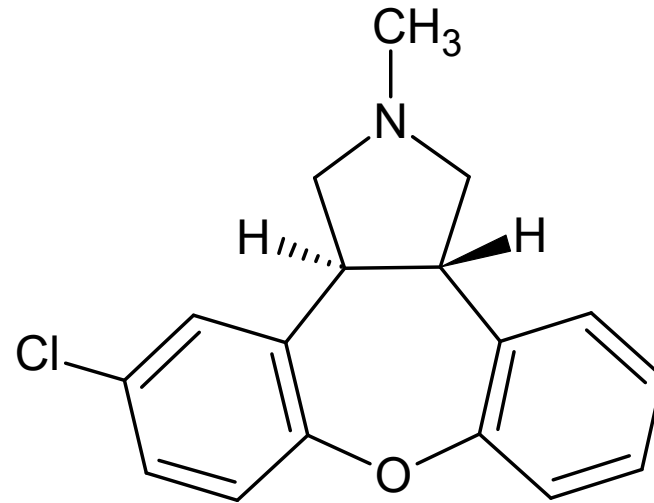
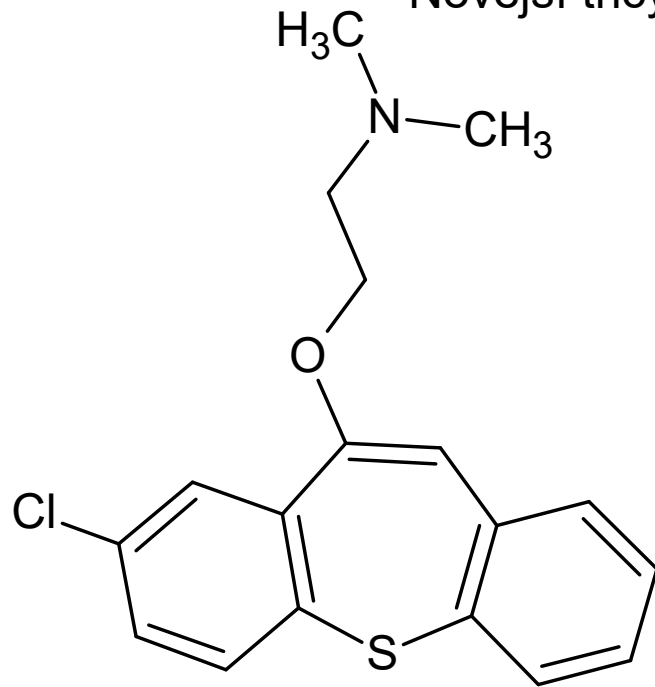
Mechanismus účinku tricyklických atyp. neuroleptik (MARTA):

- serotoninoví antagonisté na 5-HT<sub>2A/2C</sub> subtypu receptorů
- silná afinita k dopaminovým receptorům, avšak slabá k D<sub>2</sub>

Nežádoucí účinky:

- agranulocytóza
- kardiovaskulár: ortostatická hypotenze, TdP dysrytmie

## Novější tricyklické a tetracyklické sloučeniny



### **zotepin**

Zoleptil® *tbl. obd.*

- blokáda  $D_1$  a  $D_2$
- vazba na  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_6$  a  $5-HT_7$ ,  $\alpha_1$ ,  $H_1$  (antagonismus)
- blokuje reuptake NA
- indikace: schizofrenie u dospělých

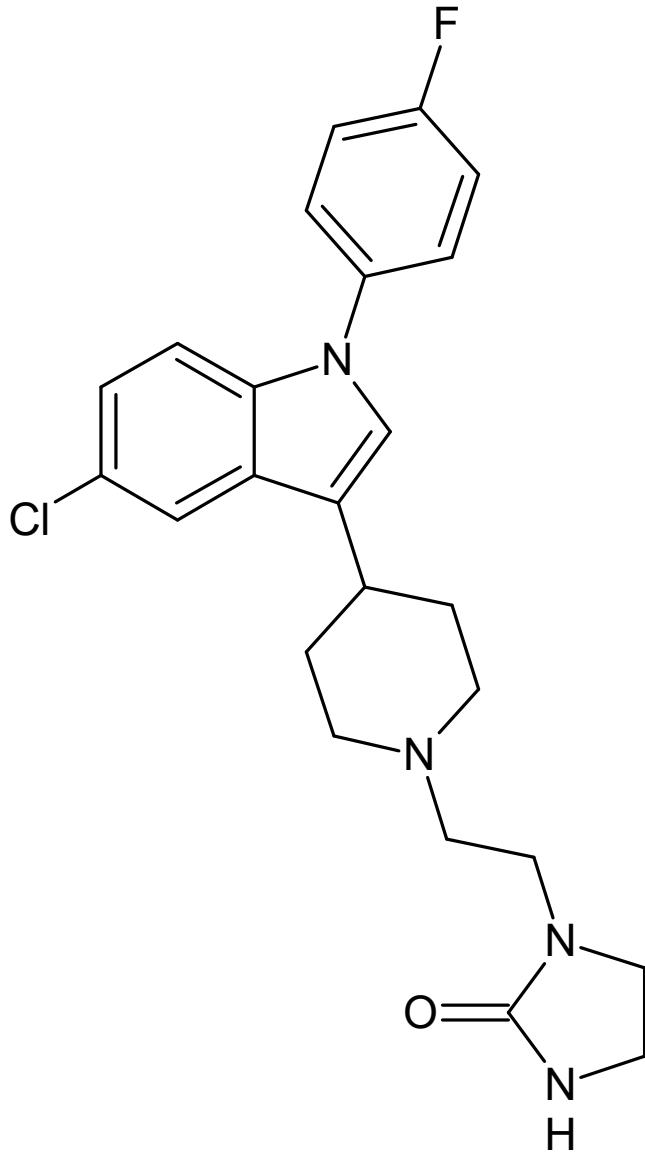
### **asenapin**

Sycrest® *tbl. subling.*

- vysoká afinita + antagonismus  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1B}$ ,  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2B}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_5$ ,  $5-HT_6$  a  $5-HT_7$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  a  $D_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $H_1$
- nízká afinita + antagonismus  $H_2$
- žádná afinita M
- indikace: manická fáze bipolární poruchy

## SDA (serotonin – dopamine antagonists)

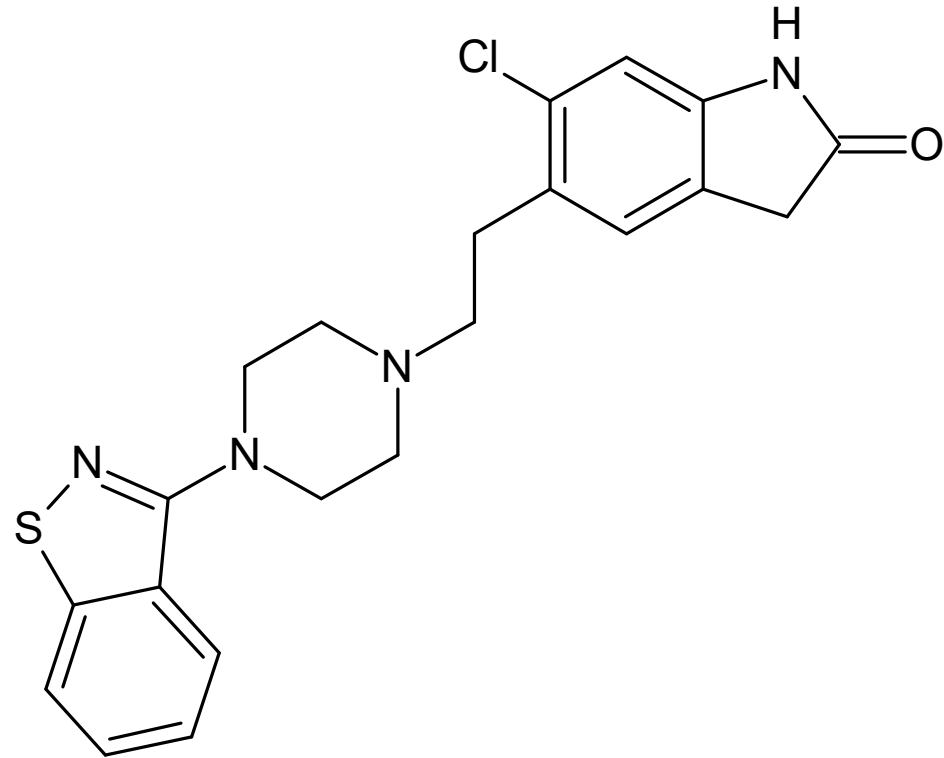
Deriváty indolu



### **sertindol**

•antagonista 5-HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub>-rp.

Serdolect®



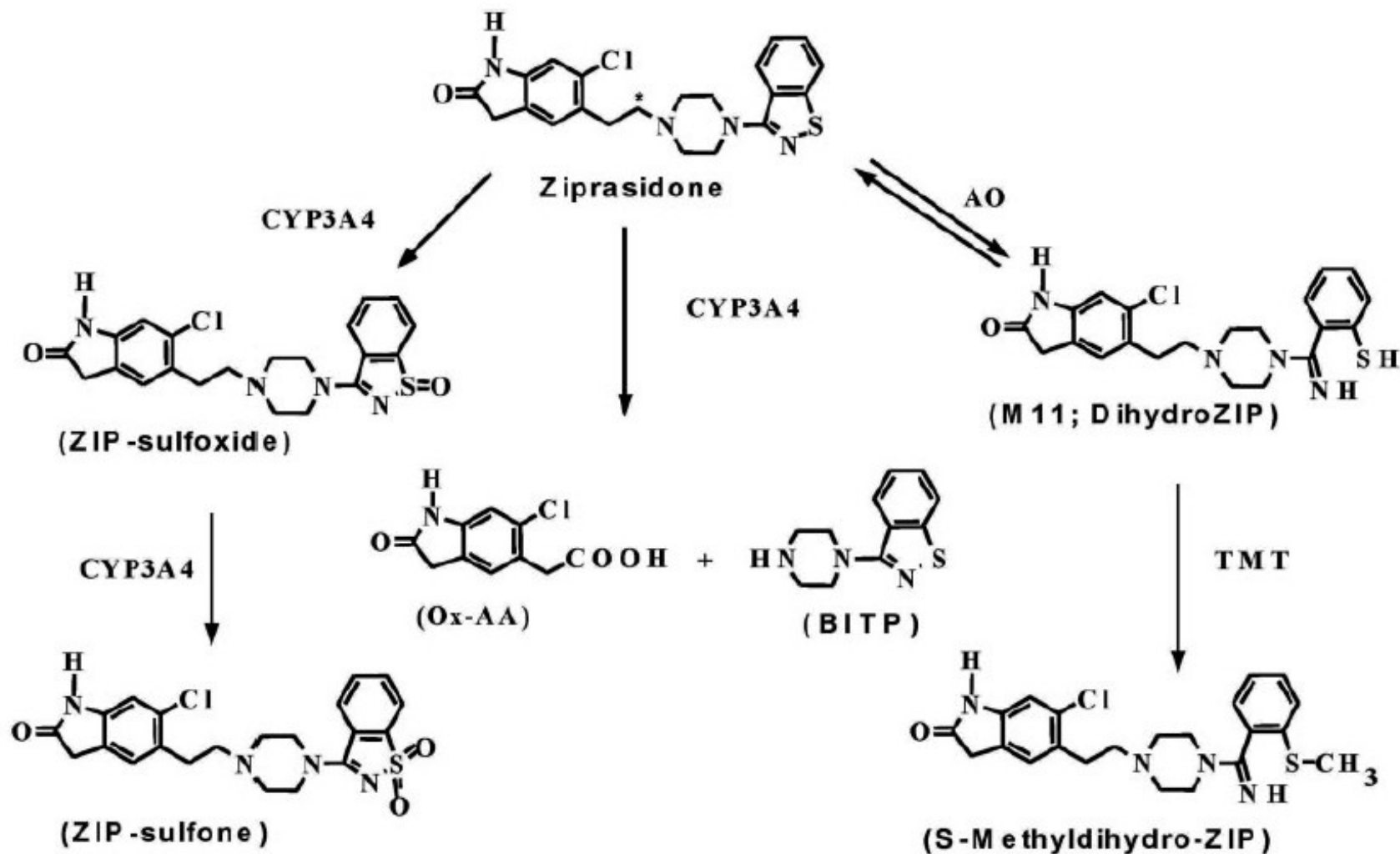
### **ziprasidon**

•hlavně D<sub>2</sub>-antagonista

•extrapyramidový syndrom se vyskytuje méně než u „typických“

Zeldox®, Zypsila® ...

# Hlavní metabolity ziprasidonu

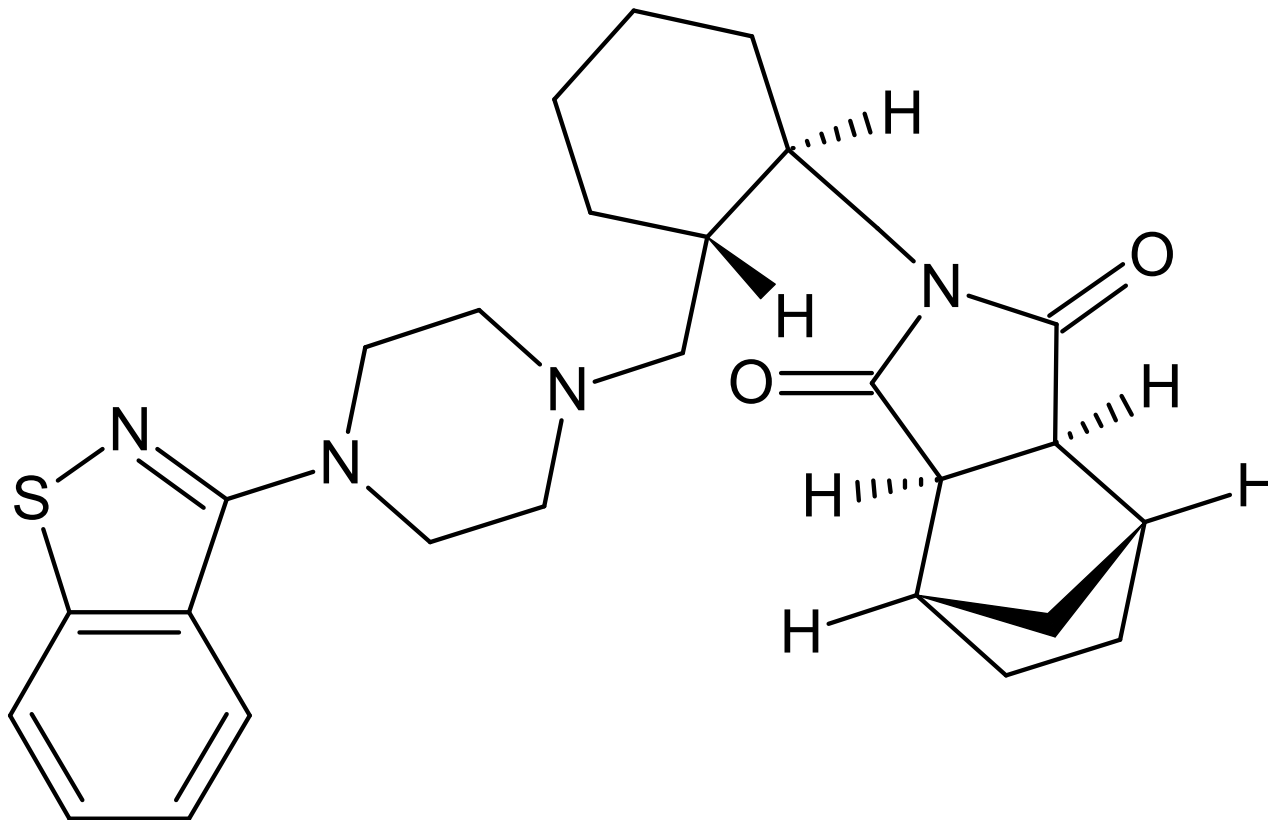


\* Denotes the position of <sup>14</sup>C label

FIG. 1. Structures of ziprasidone and its major metabolites. TMT, thiol methyltransferase.



## SDA (serotonin – dopamine antagonists)

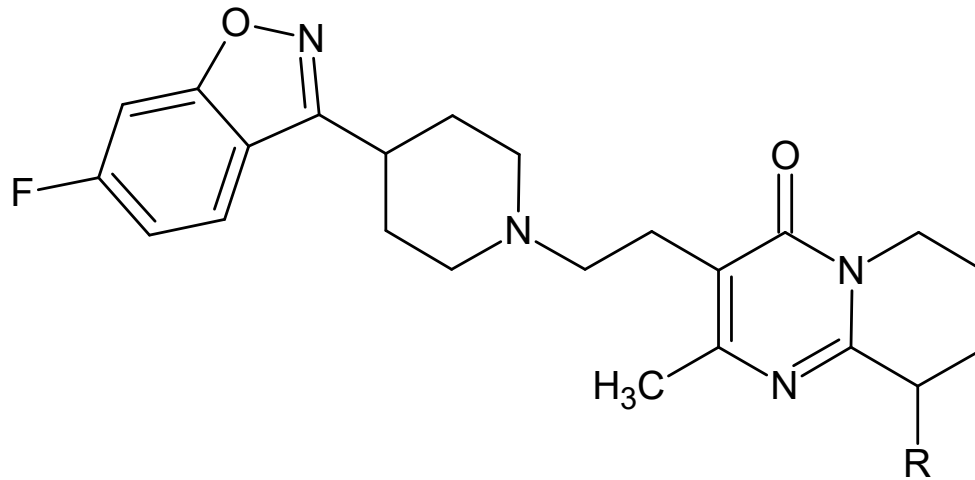


### **lurasidon**

Latuda<sup>®</sup> tbl.

- schizofrenie u dospelých a dospívajících nad 13 let
- antagonista - silná vazba na  $D_2$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_7$
- antagonista též  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2c}$
- parciální agonista  $5HT_{1A}$
- neváže se na M, H

SDA (serotonin – dopamine antagonists)  
Deriváty 3-(piperidin-4-yl)benzisoxazolu

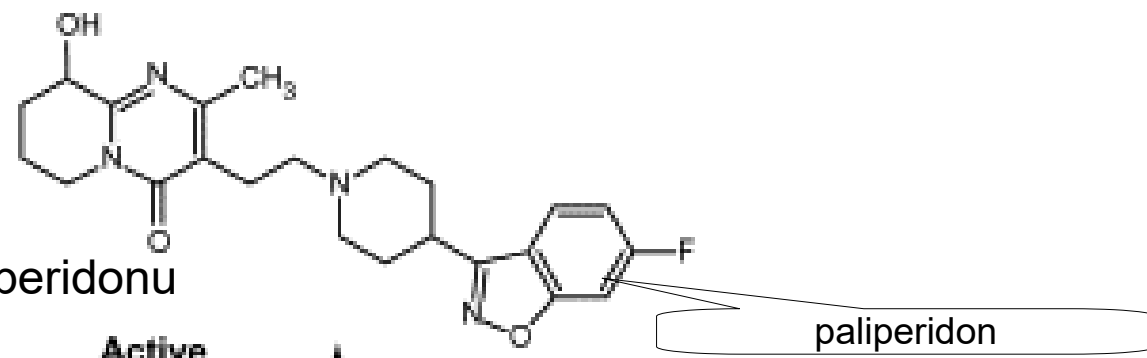


R = H      **risperidon**      Ridoner<sup>®</sup>, Rigenin<sup>®</sup> ...

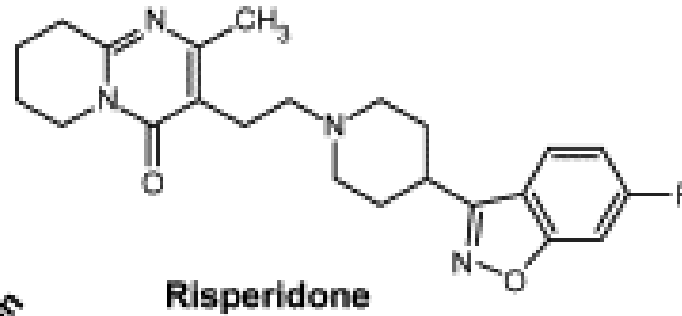
R = OH      **paliperidon**      Invega<sup>®</sup>

- selektivně blokují D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptory
- potlačují pozitivní i negativní symptomy
- NÚ & toxicita: somnolence, změny EKG, změněné vnímání

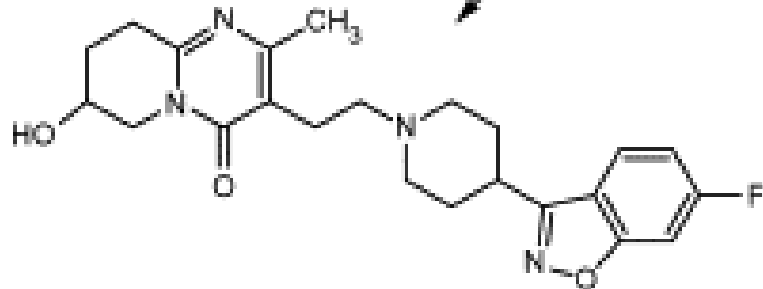
# Hlavní metabolické cesty risperidonu



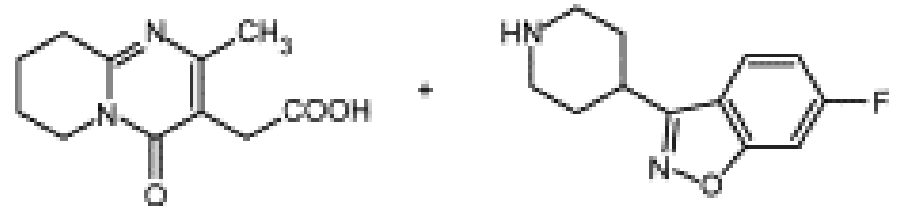
9-Hydroxylation



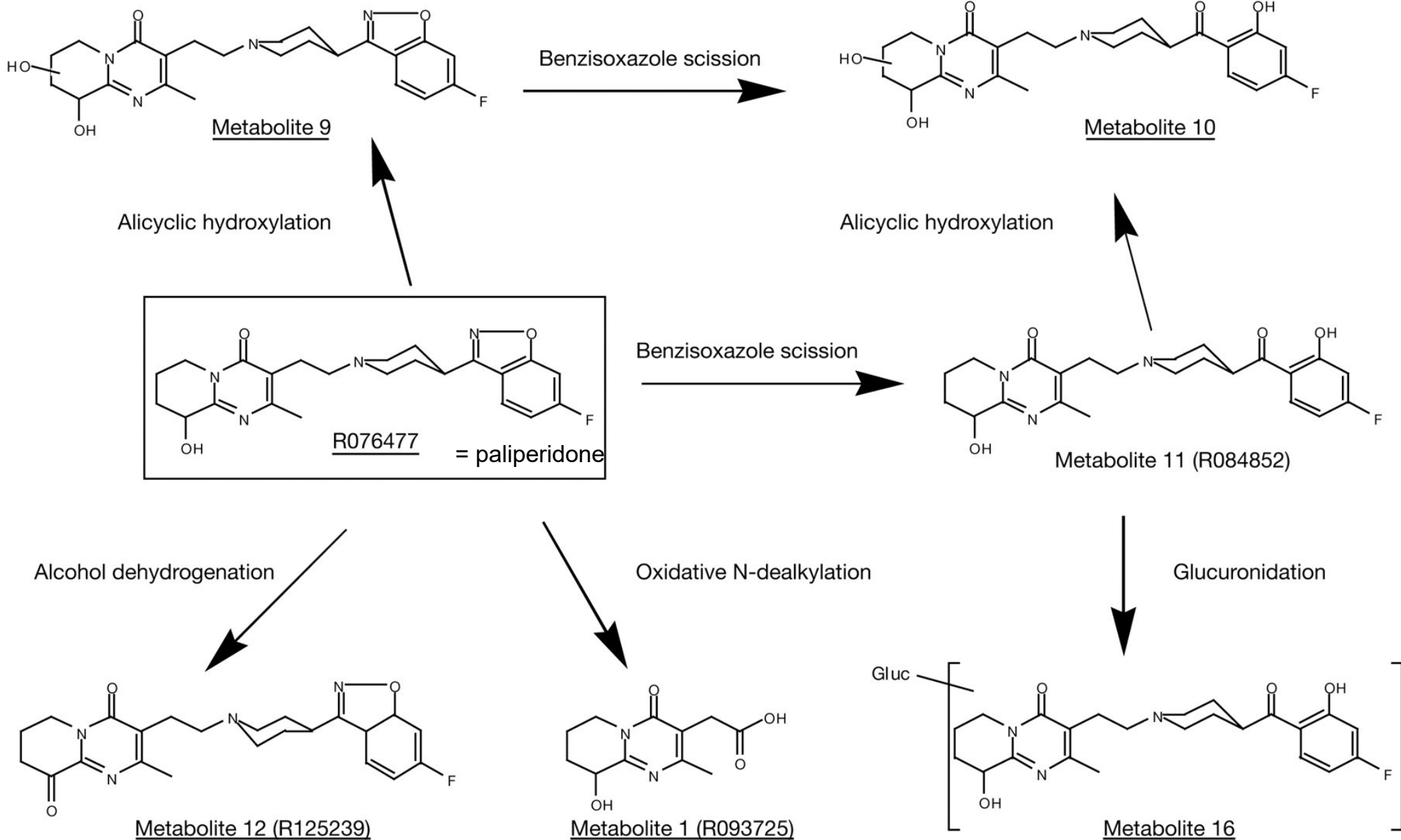
7-Hydroxylation



N-dealkylation

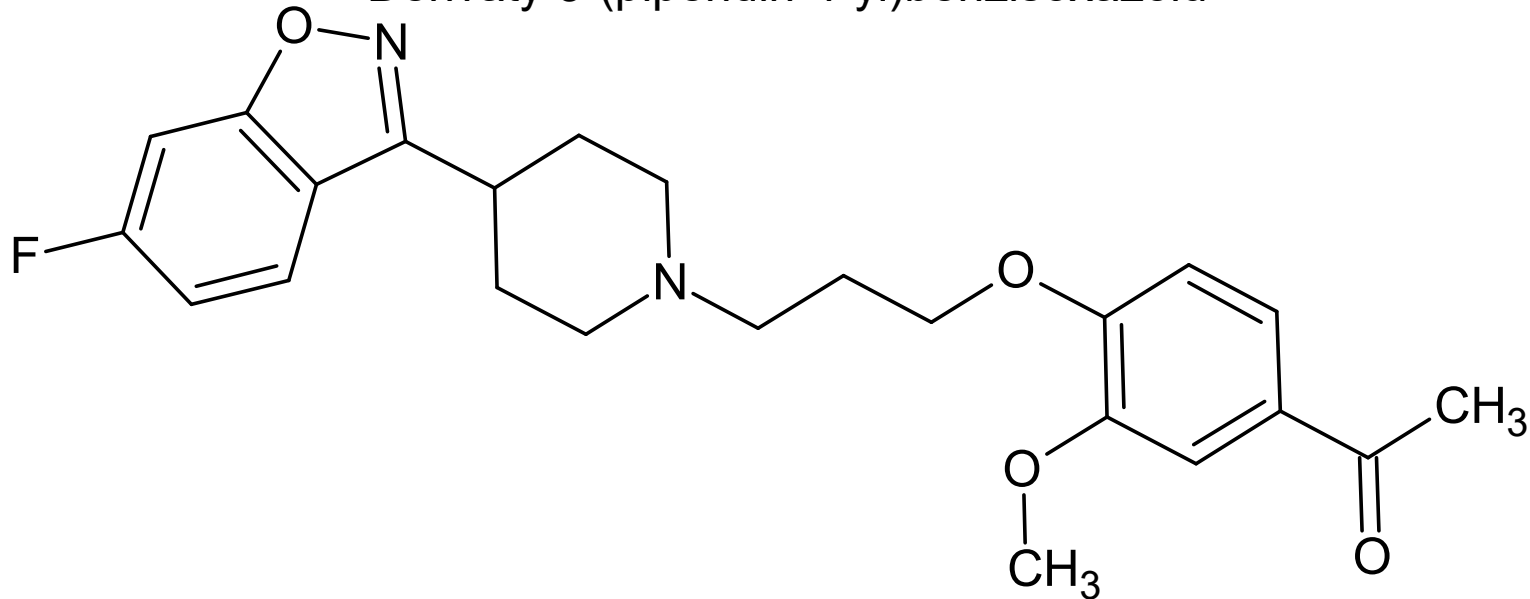


# Hlavní metabolity paliperidonu



SDA (serotonin – dopamine antagonists)

Deriváty 3-(piperidin-4-yl)benzisoaxazolu



### iloperidon

Fanapt® (reg. USA)

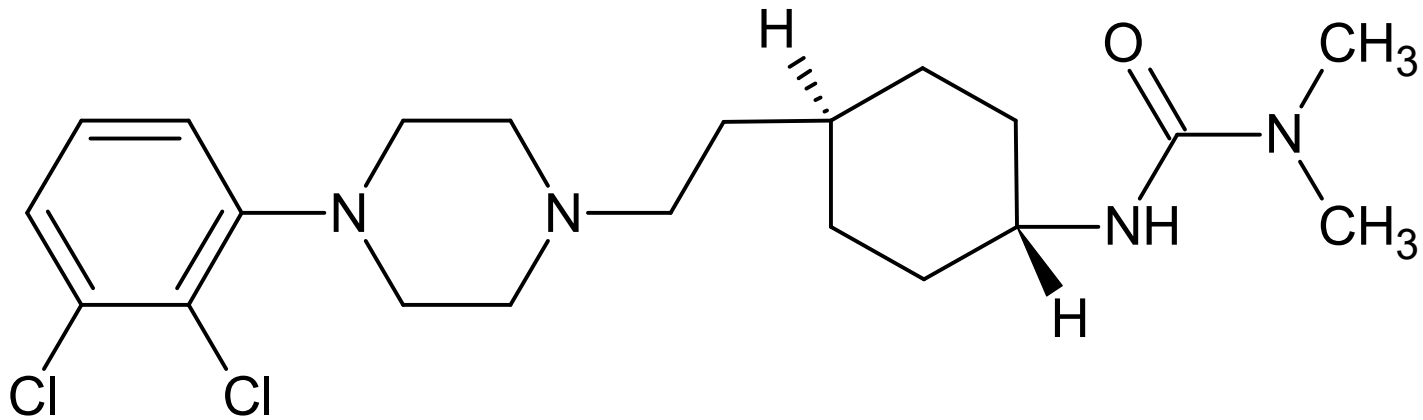
•antagonista  $D_2$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_6$ ,  $5HT_7$ ,  $\alpha_{1a}$ ,  $H_1$ ,  $\alpha_{2C}$

Fanaptum® registrace v EU zamítnuta

•účinek jen „skromný“, nástup až po 2 – 3 týdnech

•kardiotoxicita – prodloužení QT intervalu – zvýšené riziko v kombinaci s inhibitory CYP3A4

## Deriváty *N*-(2,3-dichlorfenyl)piperazinu



### kariprazin

Reagila<sup>®</sup> cps. dur.

- schizofrenie u dospělých

- MÚ

- není zcela objasněn

- parciální agonista  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $HT_{1A}$

- antagonist  $5HT_{2B}$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $H_1$

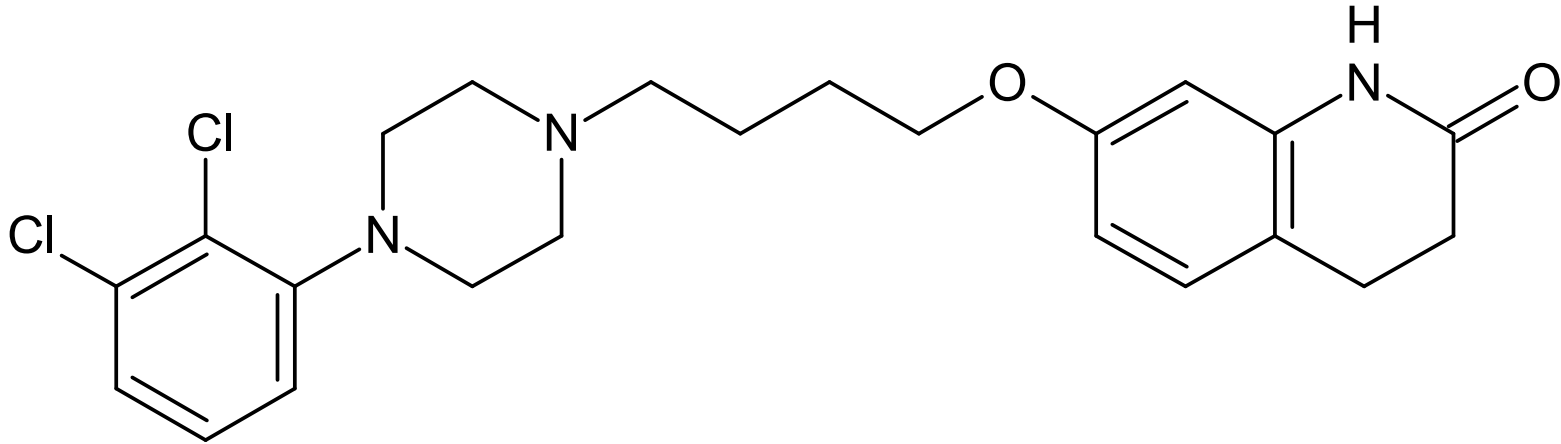
- nízká afinita k  $\alpha_1$

- žádná afinita k M

- desmethylované metabolity obdobně účinné

Deriváty *N*-(2,3-dichlorfenyl)piperazinu

Deriváty 7-(4-piperazinylbutoxy)chinolin-2(2*H*)-onu

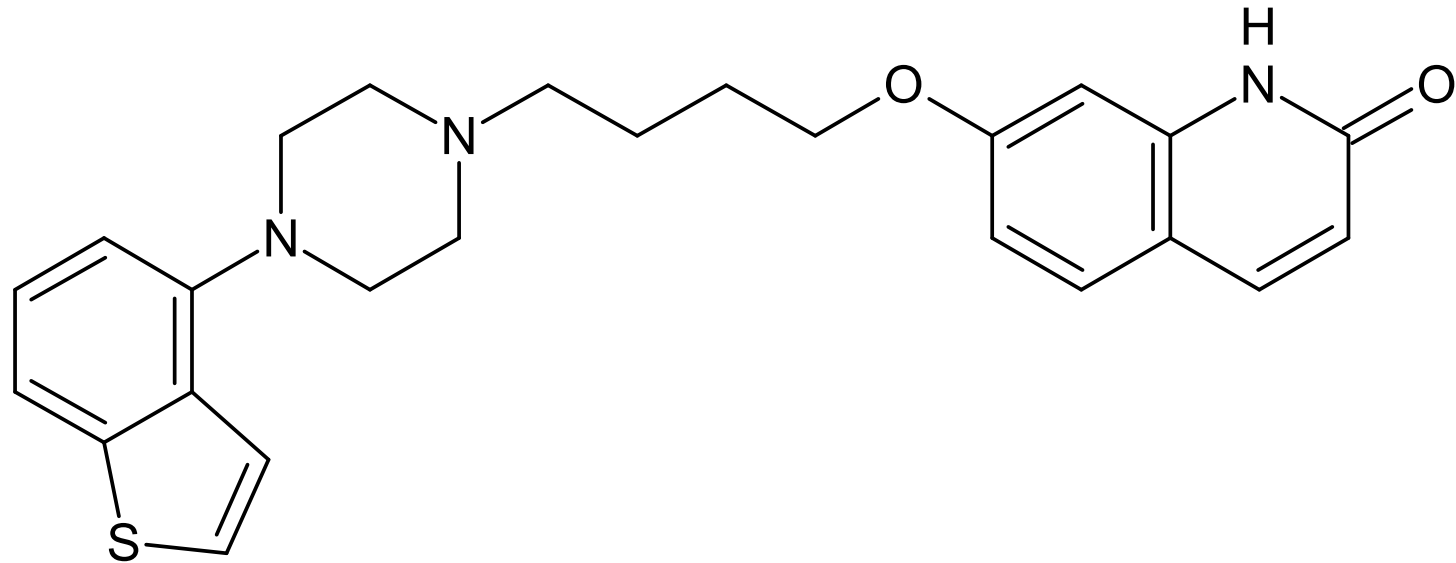


### **aripiprazol**

Abilify® tbl.

- indikace: schizofrenie; manické epizody u bipolární poruchy
- parciální agonista 5HT<sub>1A</sub>, D<sub>2</sub>
- antagonista 5HT<sub>2A</sub>
- postsynaptický antagonist D<sub>2</sub>

## Deriváty 7-(4-piperazinylbutoxy)chinolin-2(2H)-onu



### **brexpiprazol**

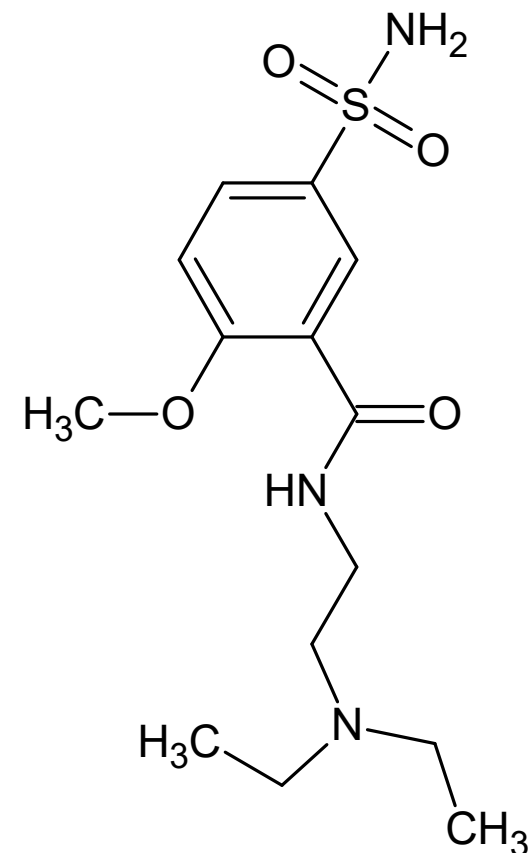
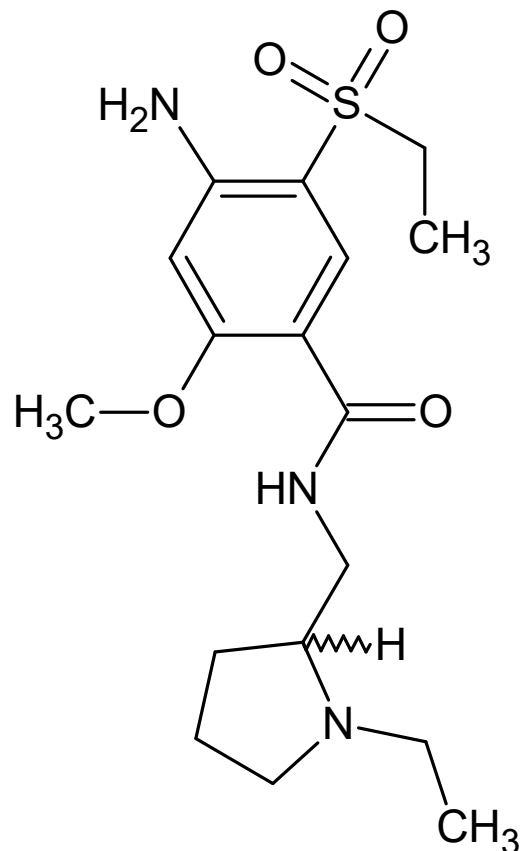
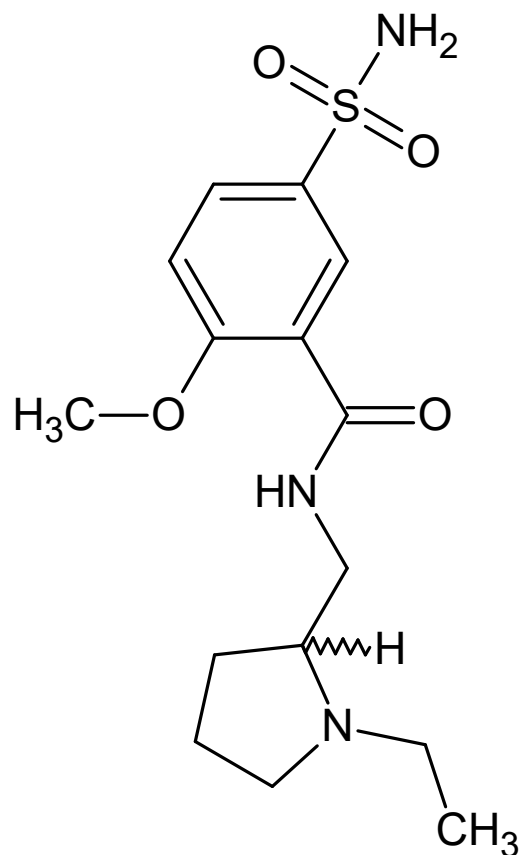
Rxulti<sup>®</sup> tbl.

- parciální agonista  $D_2$  a  $5HT_{1A}$ ; „modulátor serotonino-dopaminové aktivity“ (SDAM)
- schizofrenie u dospelých



## Selektivní D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> antagonisté

Deriváty benzamidů



R,S-(±): **sulpirid**

Dogmatil<sup>®</sup>, Sulpirol<sup>®</sup> ...

•selektivní antagonista D<sub>2</sub>-receptoru

•v nižších dávkách antidepresivum -  
inhibuje presynaptické D<sub>2</sub>-rp., ve

vyšších postsynaptické

S-(-): **levosulpirid**

**amisulprid**

Amilia<sup>®</sup>, Deniban<sup>®</sup> ...

**tiaprid**

Tiupra<sup>®</sup>, Tiapridal<sup>®</sup> ...