

Antipsychotika

Antipsychotika (dříve označována také jako *neuroleptika*) jsou léčiva určena především **k terapii psychóz** – nemocí projevujících se poruchami myšlení (bludy) a vnímání (halucinace). Jako léky druhé volby je lze použít u bipolární afektivní poruchy, jinak nezvladatelných úzkostí, deprese, či pro tlumení agitovanosti, agresivity a psychomotorického neklidu. Antipsychotika působí především jako antagonisté na dopaminergních receptorech.

Dělíme je do dvou až třech generací:

- 1. generace tzv. **klasická** nebo **typická** (dříve označována jako neuroleptika) – mají silný tlumivý účinek, ale nemusí být dostatečně účinná při léčbě negativních příznaků a dále se vyznačují závažnými **nežádoucími účinky** vycházejícími z blokády dopaminergních neuronů v extrapyramidálních drahách;
- 2. generace tzv. **atypická antipsychotika** – extrapyramidové nežádoucí účinky jsou u nich minimální, působí při terapii negativních symptomů (autismus) a hodí se k udržovací terapii (schizofrenie).
- 3. generace tzv. **dopaminergní stabilizátory** – nejnovější látky (aripiprazol, brexpiprazol) působí jako parciální agonisté D₂ receptorů, stabilizují mezolimbický dopaminergní systém. Nemají extrapyramidální NÚ a nevyvolávají hyperprolaktinémii. Někdy bývají vyčleňovány do samostatné třetí generace, jindy řazeny do druhé.



100mg tiapridal v ampuli

Klasická antipsychotika

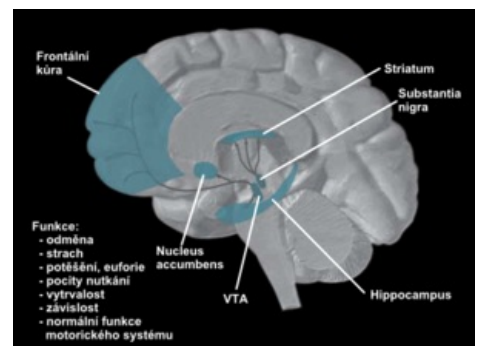
Mechanismus účinku

Základem účinku je **blokáda receptorů** a **útlum účinku neurotransmiterů** v CNS. Pro účinek je nejdůležitější antagonismus na **dopaminových** a částečně i **serotoninových** receptorech. Klasická antipsychotika působí antagonisticky také na receptory pro noradrenalin, acetylcholin, nebo histamin, to ale vyvolává spíše nežádoucí účinky.

Antipsychotika v CNS interagují s **třemi dopaminergními systémy**:

- mezolimbickým,
- nigrostriatovým a
- tuberoinfundibulárním.

Pro **antipsychotický účinek** je důležitá interakce neurony **mezolimbického** systému, ostatní jsou odpovědné spíše za účinky nežádoucí. Nabourání **nigrostriatových** drah vede **k motorickým účinkům** (třes, hypertonicko-hypokinetický syndrom) – **parkinsonismus**. Při bloádě **tuberoinfundibulárních** neuronů dochází k nežádoucím účinkům vegetativním – poruchám menstruačního cyklu. Pro antipsychotický účinek jsou nejdůležitější receptory D₂ – neúčinnější jsou látky s největší afinitou k nim. (Dopaminergní systémy a funkce dopaminu znázorňují obrázky "Dopaminergní systémy" a "Zapojení dopaminu v okruhu bazálních ganglií" v tomto článku.)



Dopaminergní systémy

Účinky

Psychický i motorický **útlum** (apatie, ospalost, snížení iniciativy), tlumí agresivitu a neklid.

Nežádoucí účinky

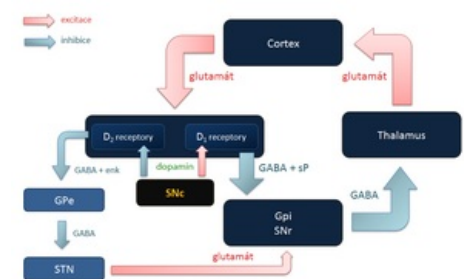
Klasická antipsychotika mívají kvůli své nízké selektivitě nežádoucích účinků mnoho, ty vychází z blokády řady receptorů.

Blokáda α₁ - ortostatická hypotenze, poruchy erekce,

Blokáda muskarinových receptorů - sucho v ústech, suchost sliznic, porucha akomodace, retence moči, zácpa,

Blokáda dopaminových receptorů bazálních ganglií - extrapyramidové NÚ: **parkinsonismus**, akutní dyskineze, tarditvní dyskineze, akatizie,

Blokáda histaminových receptorů - sedace.



Zapojení dopaminu v okruhu bazálních ganglií

Farmakokinetika

Biodostupnost po p.o. podání bývá nízká, hlavně u chlorpromazinu, levomepromazinu. Při dávkování jsou veliké rozdíly v dávkách u jednotlivých pacientů. Pro rychlý nástup účinku volíme i.v. aplikaci. Pro dlouhodobou udržovací léčbu lze volit depotní parenterální formy s prodlouženým uvolňováním (haloperidol, flufenazin).

Poločasy eliminace bývají středně dlouhé až **dlouhé** (10–35 hod.) a metabolity antipsychotik bývají rovněž účinné.

Distribuční objem je obvykle velký a trvá dlouho, než se dosáhne ustálené koncentrace.

Zástupci

Klasická antipsychotika dělíme dle účinku na

- **sedativní** (chlorpromazin, levomepromazin, chlorprothixen, zuclopenthixol) a
- **incisivní** (haloperidol, melprenon, flufenazin, flupentixol).

Méně praktické je rozdělení podle chemické struktury na

- fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin, flufenazin),
- thioxanteny (chlorprothixen, flupenthixol, zuclopenthixol) a
- butyrofenony (haloperidol, melprenon).

Sedativní

chlorpromazin

první antipsychotikum zavedené do praxe 1952, znamenal průlom terapie psychóz – umožnil farmakoterapii, dodnes se používá, i.v. pro zvládnutí akutních záchvatů, pro terapii škytavky

levomepromazin

zklidňující účinky – agresivní pacienti, také hypnotický účinek – nespavost, při neuralgii trigeminu

chlorprothixen

vlastnosti podobné levomepromazinu - sedativní efekt

zuclopenthixol

Incisivní

Mají silný antipsychotický účinek (silní D_2 antagonisté), mají výrazné extrapyrimidální účinky, mají ale slabší sedativní afekt (pouze slabí H_1 antagonisté).

haloperidol

velmi často používaný, nižší riziko nežádoucích účinků (anticholinergních, ortostatické hypotenze)

melperon

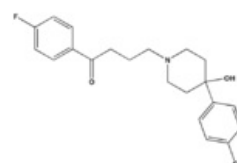
indikace: poruchy chování ve stáří - neklid, zmatenost

flufenazin

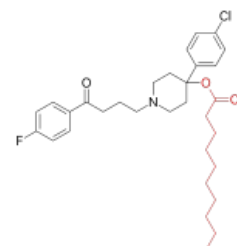
časté podání depotně ve formě dekanóátu k udržovací léčbě schizofrenie

flupentixol

k terapii schizofrenie i deprese, podání p.o. i depotně i.m.



chemická struktura haloperidolu



ester haloperidolu – depotní haloperidol dekanóát

Atypická antipsychotika

Mají **nižší výskyt nežádoucích účinků**, zejména extrapyramidálních (odtud atypická), ale i kardiovaskulárních či sexuálních dysfunkcí. Také **terapeutické spektrum je širší**. Zahrnuje jak terapii pozitivních příznaků (halucinace, bludy, dezorganizace myšlení, agresivita, agitovanost), tak **negativních** (autismus, hypobulie, emoční a afektivní oploštěnost). Jsou účinná i u pacientů, kde terapie klasickými antipsychotiky nevedla ke zlepšení stavu.

Mechanismus účinku

Ovlivňují **jiné spektrum neurotransmiterů** než klasická. Jejich efekt na striatum je oproti klasickým antipsychotikům nižší, stejně jako jejich afinita k D_2 receptorům. Některá blokují více receptory serotoninové (5-HT₂) než dopaminové. **Blokáda 5-HT receptorů** potom vede ke snížení inhibičního vlivu na dopaminergní systém a to vede k **potlačení negativních symptomů** psychóz.

Farmakokinetika

Eliminační poločasy jsou středně dlouhé (6–12 hod.), distribuční objemy malé. Farmakokinetické parametry se u atypických antipsychotik **často liší** léčivo od léčiva, jelikož se liší i struktury jejich molekul.

Klasifikace

Zatím se rozdělují **dle vlivu na jednotlivé receptory**. Fakt, že jednotlivé skupiny ovlivňují různé receptory, nemá zásadní vliv na jejich účinek či indikaci.

Selektivní antagonisté D₂, D₃ receptorů

Antagonizují **pouze D₂, D₃** receptory, nízký výskyt extrapyramidálních účinků, mohou vyvolávat hyperprolaktinémii

sulpirid

v nižších dávkách působí na příznaky negativní a depresivní, ve vyšších na pozitivní, má i prokinetický účinek, absorpce po p.o. aplikaci je malá, může způsobit hyperprolaktinémii, *indikace*: schizofrenie, depresivní porucha, psychomotorický neklid

amisulprid

indikace: léčba schizofrenie, dystymie

thiaprid

indikace: poruchy chování ve stáří, agresivita, chronické algické stavy

SDA (antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů)

Blokují především receptory **dopaminové, serotoninové, α₁ adrenergní**.

Nežádoucí účinky bývají mírné a podobné u všech zástupců - bolesti hlavy, sedace, tachykardie, prodloužení QT intervalu, ortostatická hypotenze, poruchy erekce, hyperprolaktinémie, zvýšení hmotnosti

risperidon

jedno z nejčastěji používaných atypických antipsychotik, i u negativních příznaků schizofrenie, *indikace*: psychózy všeho druhu, manická bipolární afektivní porucha, poruchy chování - agresivita, autismus

paliperidon

indikace: léčba schizofrenie, k dispozici i v depotní formě jako paliperidon palmitát

ziprasidon

má také také antidepresivní účinek, neovlivňuje tělesnou hmotnost, *indikace*: schizofrenie, bipolární afektivní porucha

sertindol

výrazně prodlužuje QT interval

MARTA (multireceptorový antagonisté - multi acting receptor targeting antipsychotics)

Antagonizují **dopaminové, serotoninové, α₁ adrenergní**, ale i histaminové a muskarinové receptory.

klozapin

účinkuje i u pacientů, kteří nereagují na léčbu jinými antipsychotiky, v 1–2 % případů se vyskytuje **agranulocytóza** - nutná kontrola KO, nežádoucí účinky extrapyramidální nejsou, ale výrazné jsou nežádoucí účinky z blokády α₁, muskarinových a histaminových receptorů - ortostatické hypotenze, ospalost, nárůst tělesné hmotnosti

olanzapin

spektrum ovlivnění receptorů je podobné klozapinu, ale nehrozí agranulocytóza, *nežádoucí účinky*: ospalost, přibývání na váze, *indikace*: schizofrenie, smíšená bipolární afektivní porucha, *rizika a KI*: věk nad 75, demence, Parkinsonova choroba

quetiapin

působí také antidepresivně, redukuje kognitivní deficit, *nežádoucí účinky*: somnolence, ortostatická hypotenze, zvýšení hmotnosti, *indikace*: schizofrenie, bipolární afektivní porucha

zotepin

nežádoucí účinky: somnolence, navýšení hmotnosti

Ostatní látky - antipsychotika 3. generace



Risperidon – injekční forma



RISPOLEPT® tab. s obsahem risperidonu

Jsou tzv. **dopaminergní stabilizátory**, působí jako parciální agonisté na D₂ receptorech. Nezvyšují hladinu prolaktinu a mají minimální extrapyramidové účinky.

aripiprazol

parciální D₂, D₃ agonista, 5-HT blokátor, dobře tolerovaný, *NÚ*: spavost, nauzea, akatizie

brexpiprazol

indikace: schizofrenie, depresivní příhody, *NÚ*: infekce HCD, akatizie, zvýšení tělesné hmotnosti, *metabolismus a lékové interakce*: je substrátem CYP2D6 a CYP3A4

Klinické použití antipsychotik

Indikace

Antipsychotika mají nezastupitelný význam v **psychiatrických indikacích**:

- **psychotické poruchy** – schizofrenní a schizoafektivní poruchy – použití vyžaduje zkušenosti, je složité
- **agitovanost, agresivita** – haloperidol nebo levomepromazin parenterálně
- **úzkostné a další poruchy** – také behaviorální poruchy, demence – nižší dávky

Dále se dají použít v indikacích **nepsychiatrických** jako:

- **antiemetika** – v nízkých dávkách, **haloperidol** – zvracení po opioidech, **tiethyperazin** - antiemetikum proti zvracení všeho druhu (původně typické antipsychotikum, v psychiatrii se dnes nepoužívá)
- **hypnotika** – levomepromazin u nezvládnutelných nespavostí
- **v anesteziologii** – neuroleptanalgezie
- **v neurologii** – poruchy hypotonicko-hyperkinetického typu (Huntingtonova chorea)

Nežádoucí účinky

Ty, které vyplývají z blokády konkrétních receptorů, můžeme snadno predikovat - jsou shrnuty v následující tabulce:

Predikovatelné nežádoucí účinky antipsychotik

Blokovaný receptor	Účinek
dopaminergní	extrapyramidální symptomy, endokrinní poruchy
α ₁	ortostatické hypotenze, závratě, ucpaný nos, sexuální poruchy (pokles libida, impotence, opožděná ejakulace), zvýšení chuti k jídlu
muskarinové	sucho v ústech, zácpa, snížená mikce, mydriáza, rozmazané vidění, tachykardie, zmatenost
H ₁	ospalost, protizánětlivý účinek, zvyšování hmotnosti
5-HT ₂	podíl na antipsycholytickém efektu (?), útlum agresivity (?)

Ostatní, nepredikovatelné jsou vzácné, ale závažné:

- **maligní neuroleptický syndrom** – horečka, svalová rigidita, poruchy vědomí, život ohrožující
- **agranulocytóza**

Kontraindikace

Relativní:

- **komatózní stavy**
- **intoxikace sedativními látkami** – ethanol, barbituráty

Absolutní:

- **Parkinsonova nemoc**
- **neuroleptický maligní syndrom**
- **poruchy krve tvorby**
- **glaukom** – u antipsychotik s anticholinergními úč.
- **hypertrofie prostaty a stavy se ztíženou střevní pasáží**

Interakce

- **antiepileptika** – snížení účinku
- **léčiva prodlužující QT interval** – zvýšené riziko komorových arytmií
- **léčiva snižující tlak**
- **anticholinergika**
- **tricyklická antidepressiva** – zvýšení koncentrace blokádou metabolismu

Odkazy

Související články

- Psychofarmaka
- Neuroleptika (pediatrie)
- Schizofrenie

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- SYNEK, Stanislav. *Psychofarmaka*. Příspěvek na konferenci Farmakologie a farmakoterapie vybraných onemocnění. Praha. 2019.