

Dopaminergični sistem 2; nevroleptiki (antipsihotiki)

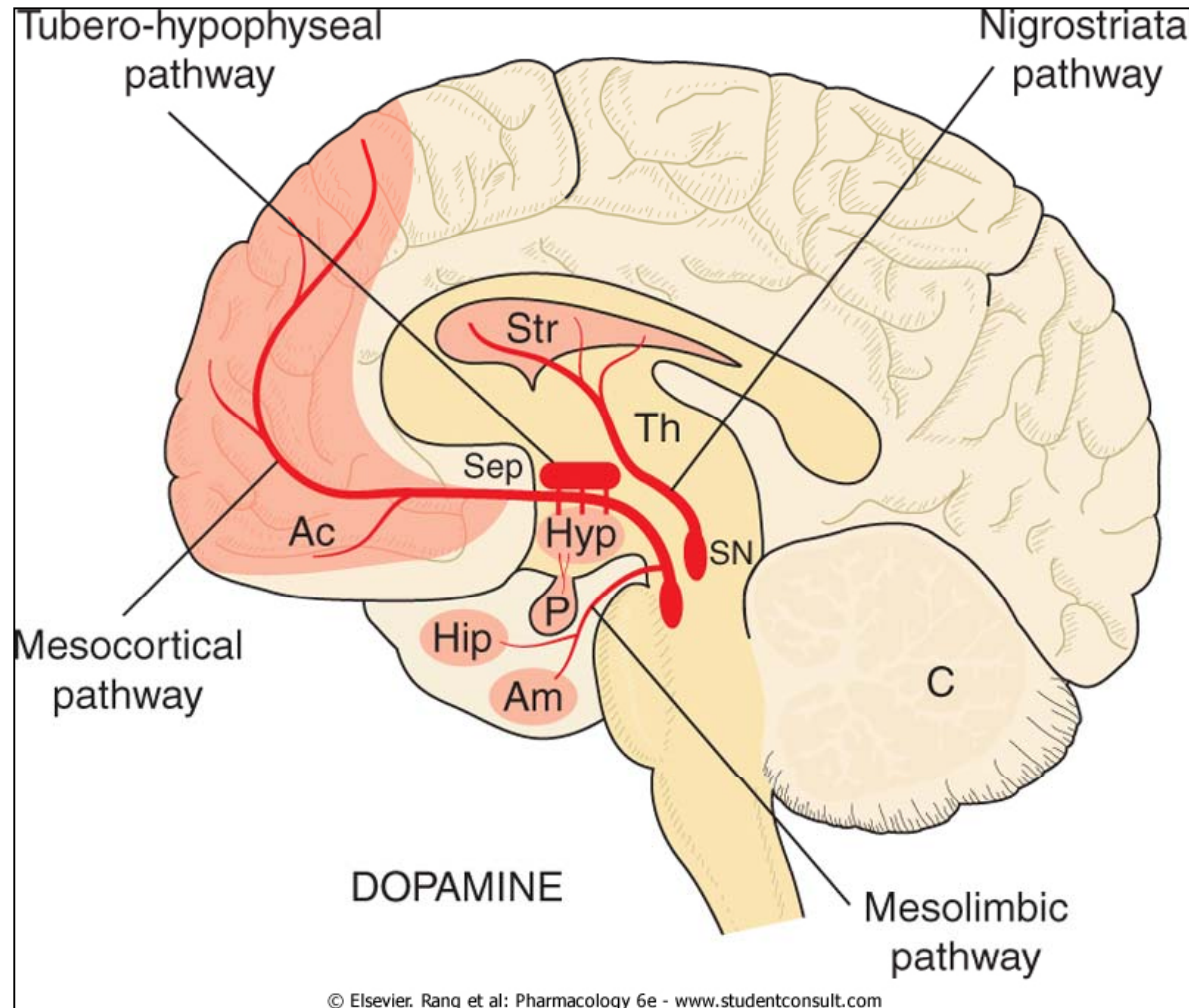
izr. prof. dr. Marko Anderluh

11. April 2013

Dopamin v CŽS

- **Nigrostriatni sistem**; 75% dopaminskih nevronov v CŽS, jedra nevronov v *substantia nigra*, aksoni v *corpus striatum*
Kontrola motorike
- **Mezolimbični/mezokortikalni sistem**; jedra nevronov v mezencefalonu, vlakna projicirajo v sprednji medialni del korteksa in limbični sistem, predvsem v *nucleus accumbens* in amigdaloidna jedra
Spomin, učenje, modulacija razpoloženja, obnašanja, pozornosti, motivacije – nagrajevalni sistem!
- **Tuberohipofizni sistem**; kratki nevroni, iz ventralnega hipotalamusa do hipofize
regulirajo izločanje hipofize – nevroendokrini sistem, npr. inhibicija sekrecije prolaktina (dopamin = prolaktostatin)

Dopamin v CŽS



Dopaminergični receptorji

	Functional role	D ₁ type		D ₂ type		
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribution						
Cortex	Arousal, mood	+++	-	++	-	+
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	+	++	+	+
Striatum	Motor control	+++	+	++	+	+
Ventral hypothalamus and anterior pituitary	Prolactin secretion	-	-	++	+	-
Agonists						
Dopamine		+ (low potency)			+ (high potency)	
Apomorphine		PA (low potency)			+ (high potency)	
Bromocriptine		PA (low potency)			+ (high potency)	
Antagonists						
Chlorpromazine		+	+	+++	+++	+
Haloperidol		++	+	+++	+++	+++
Spiperone		-	-	+++	+++	+++
Sulpiride		-	-	+++	++	-
Clozapine		+	+	+	+	++
Aripiprazole		-	-	++	+	-
				(PA)		
Signal transduction		Increase cAMP			Decrease cAMP and/or increase inositol trisphosphate	
Effect		Mainly postsynaptic inhibition			Pre- and postsynaptic inhibition Stimulation/inhibition of hormone release	
PA, partial agonist.						

Terapevtski učinki (ant)agonistov DA

- **AGONISTI** – terapija parkinsonove bolezni
- **ANTAGONISTI** - terapija shizofrenije
(antipsihotiki)

Shizofrenija



Shizofrenija

- po Bleulerju endogena psihoza mlajšega starostnega obdobja (najpogosteje med 25. in 34. letom), ki poteka z remisijami, osnovnimi simptomi na področju mišljenja, čustvovanja in hotenja ter akcesornimi simptomi, zlasti akustičnimi halucinacijami in blodnjami, pogosto preide v kronično stanje
- Iluzorno razmišljanje (strah pred zasledovalci, strah pred branjem misli, strah pred nečem)
- Halucinacije (vidne, slišne: glas, ki daje napotke)
- Neprimerne čustvene reakcije (npr. smeh ob žalostnih dogodkih)
- Hitre in nenadne čustvene spremembe
- Zadržane in s samim seboj preokupirane osebe
- Bolezen se pojavi v zgodnjih 20 letih

Znaki shizofrenije

- **Pozitivni znaki:**

- iluzorno razmišljanje, nepovezano govorjenje in trenutku, neprimerno obnašanje, agresivnost do sebe in okolice, navadno akutna in ponavljajoča se stanja, ki omogočajo relativno normalno socialno življenje.
- bolniki se dobro odzivajo na nevroleptike

- **Negativni znaki:**

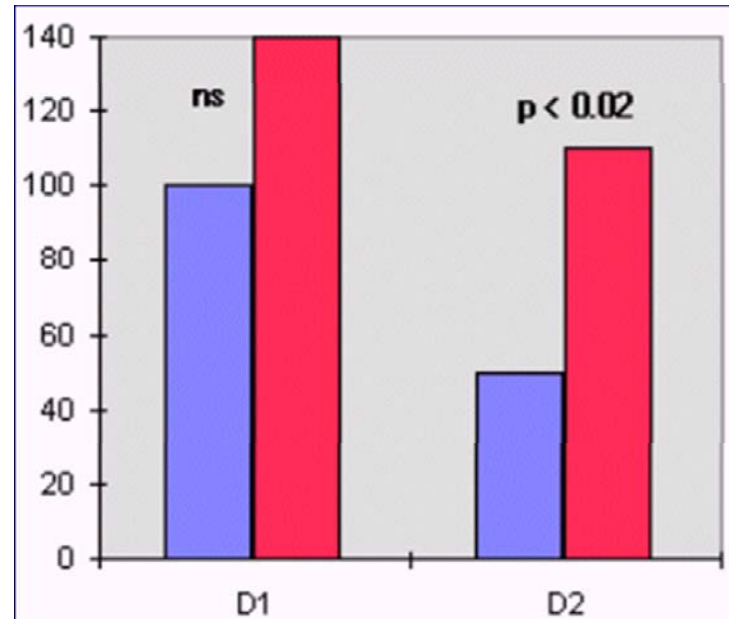
- bolniki se težko izražajo in govorijo, emocionalno so nestabilni, asocialni in brezvoljni, zaprti vase in indiferentni do okolice.
- bolniki se na nevroleptike ne odzivajo, stanje se lahko poslabša

Shizofrenija; dopaminska teorija

- Dopaminska teorija – dokazi posredni; preko učinkovin!
- Glutamatna teorija, delovanje na 5-HT receptorje...

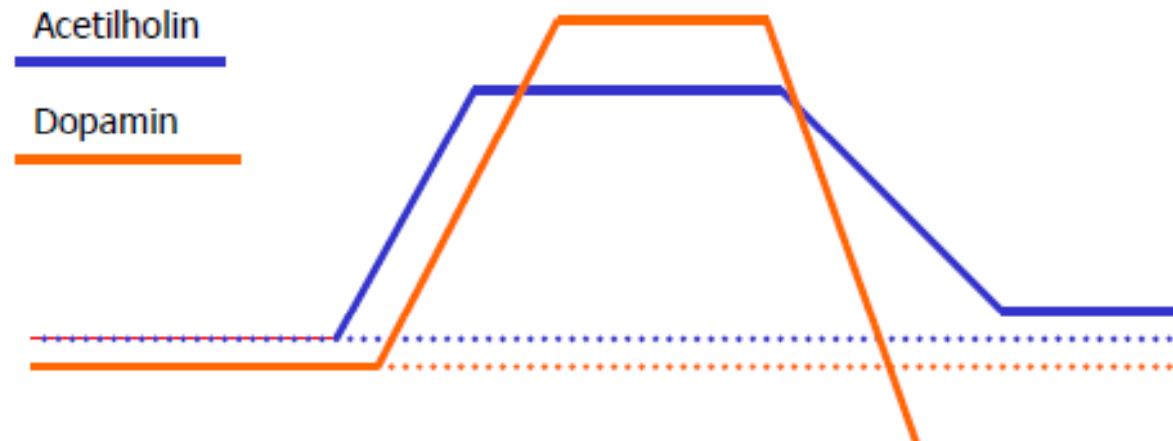
Dopaminska teorija

- Spremembe mož. tkiva v delih, kjer je veliko dopaminskih nevronov
- Povečano št. DA receptorjev!
- Degenerativne spremembe tkiva v temporalnem lobusu.
- Dedno
- Amfetamin ali apomorfin izzoveta napad pri bolnikih



Število receptorjev pri zdravih in shizofreničnih ljudeh.

Shizofrenija; AcCh in DA



Faza:	Osnova	Prepsihotična	Psihotična	Postpsihotična depresija
Fenomenologija		Izoliranost Umikanjel Brezobzirnost Pasivnost Apatičnost	Iluzije Halucinacije Negativi simptomi še prisotni vendar prekriti s psihotičnimi simptomi	Izguba interesa in iniciative Upočasnjeno govorjenje asocialnost agresivnost
Predpostavljen mehanizem		Naraščajoča AcCh aktivnost, ki jo spremlja naraščanje DA aktivnosti	Naraščanje DA aktivnosti ki jo ne spremlja naraščanje AcCh aktivnosti.	Povečana AcCh aktivnost se počasi normalizira. DA se vrne na raven pod prvotnim nivojem. "Depresija" ali pojav negativnih simptomov.

Terapija shizofrenije

- **Zgodovina**



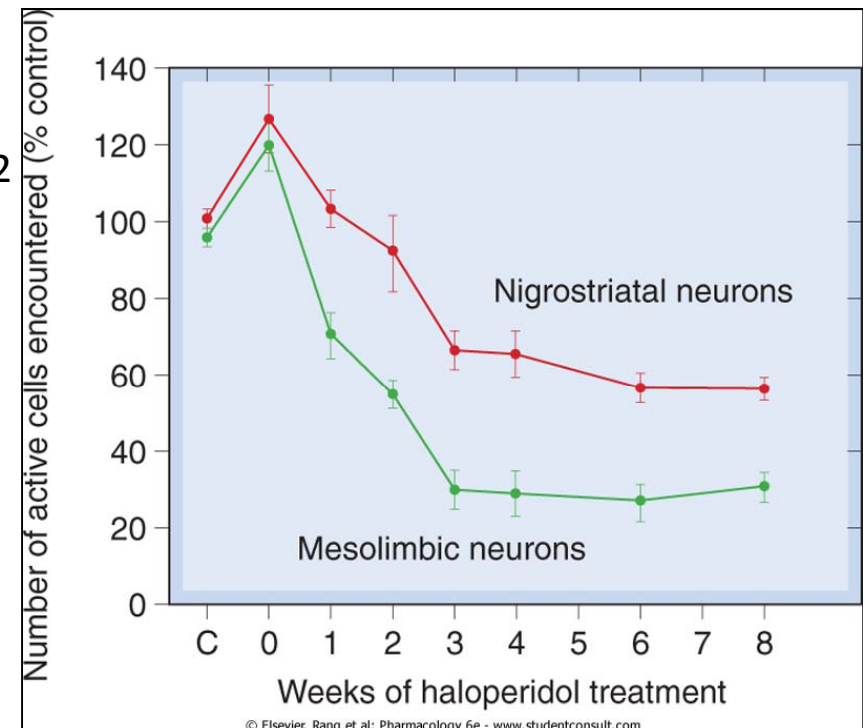
Terapija shizofrenije

- **Zgodovina**



Terapija shizofrenije

- **Farmakoterapija: nevroleptiki**
- Antipsihotični učinek posledica antagonizma na D₂-receptorje
- Za učinek potrebna blokada 80% D₂ receptorjev
- Prva generacija; razmeroma neselektivni D₂ > D₁
- Novejše učinkovine; selektivne na D₂-receptorje
- Učinek šele čez nekaj tednov (2-3), četudi je blokada receptorjev takojšnja – plastičnost sinaps



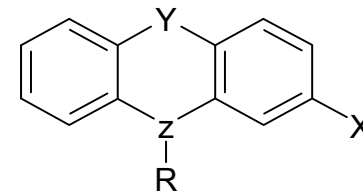
Terapija shizofrenije

- **Farmakoterapija: učinki & stranski učinki**
 - ekstrapiramidalni simptomi; motorične motnje (podobno Parkinsonizmu!)
 - tarditivna diskinezija – ireverzibilna!
 - akutna distonija – nehoteni gibi
 - motnje libida, impotenca
 - slabost
 - tahikardije
 - endokrini učinki
 - sedacija
 - antihistamini

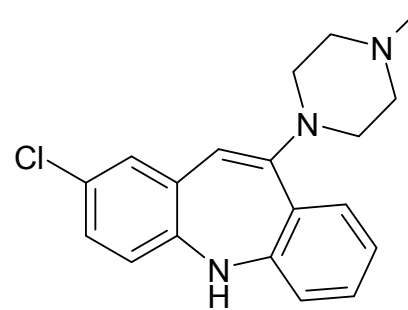
Terapija shizofrenije

- **Farmakoterapija: nevroleptiki**

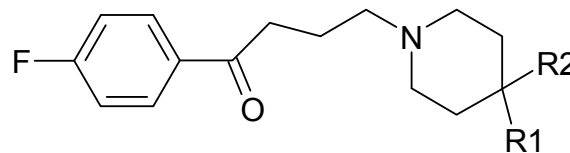
- Triciklični nevroleptiki – do 100 mg/dan



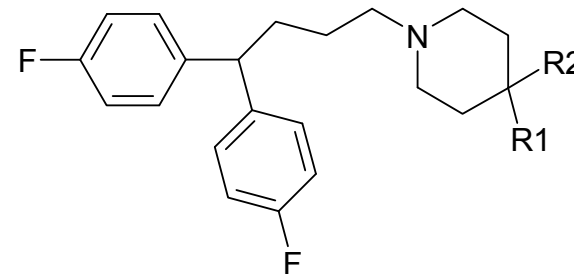
- Dibenzazepini – do 100 mg/dan



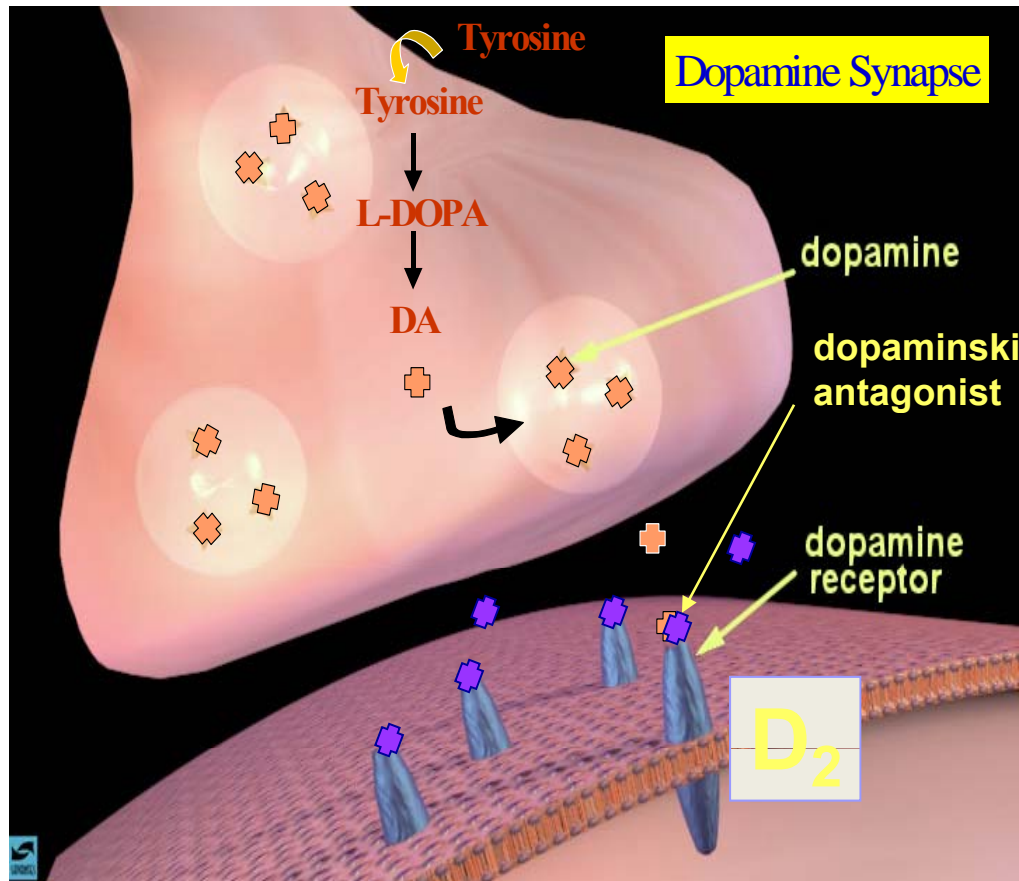
- Butirofenoni – do 10 mg/dan



- Diarilbutilpiperidini – do 10 mg/dan



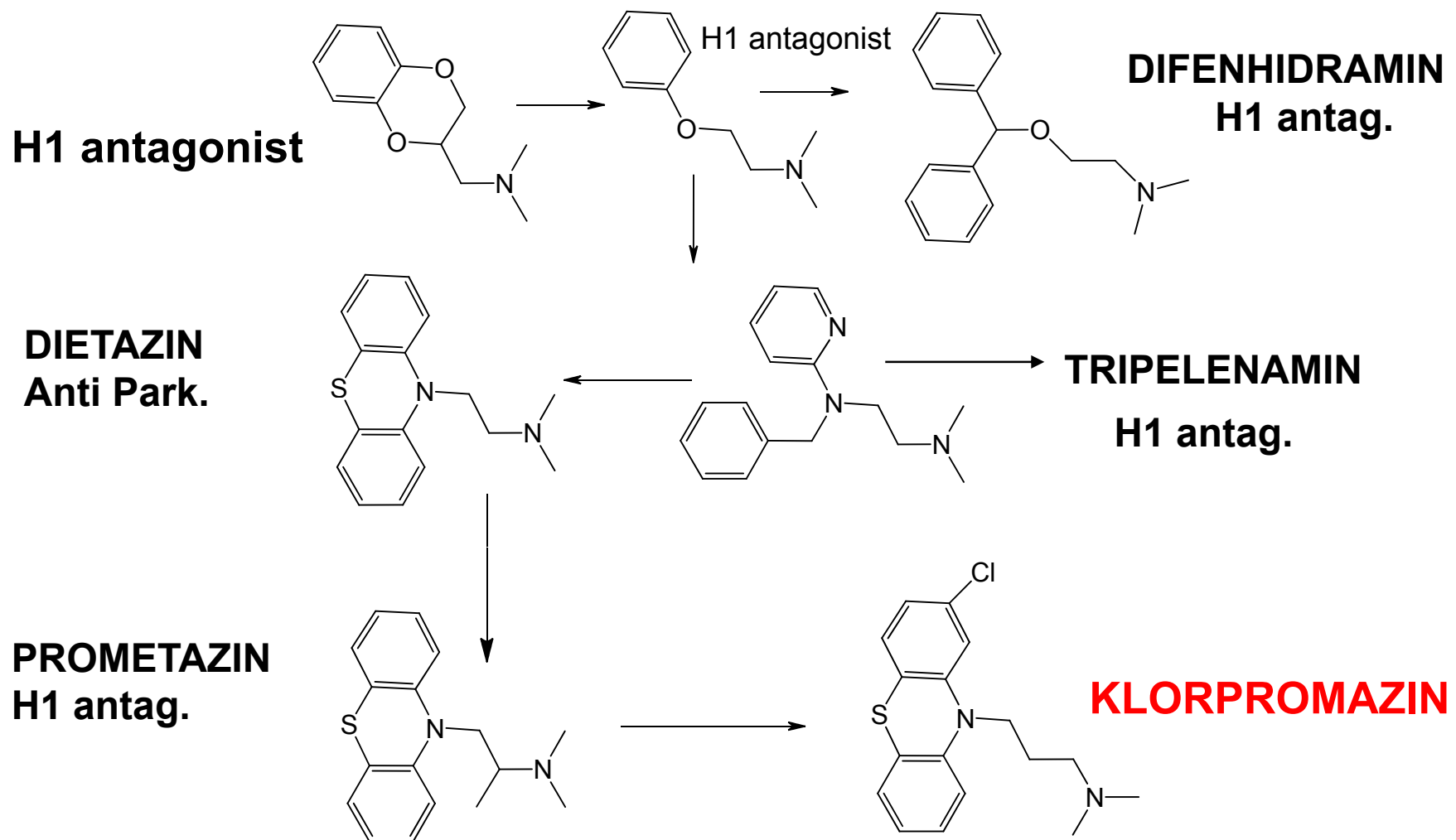
Nevroleptiki



- Starejši nevroleptiki so D₂ dopaminski antagonisti.
- Hkrati so učinkoviti antagonisti na AcCh, 5-HT, NA receptorjih.

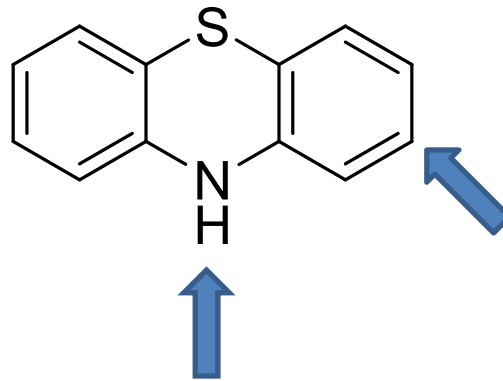
Triciklični nevroleptiki

- T.i. Klasični nevroleptiki - razvoj



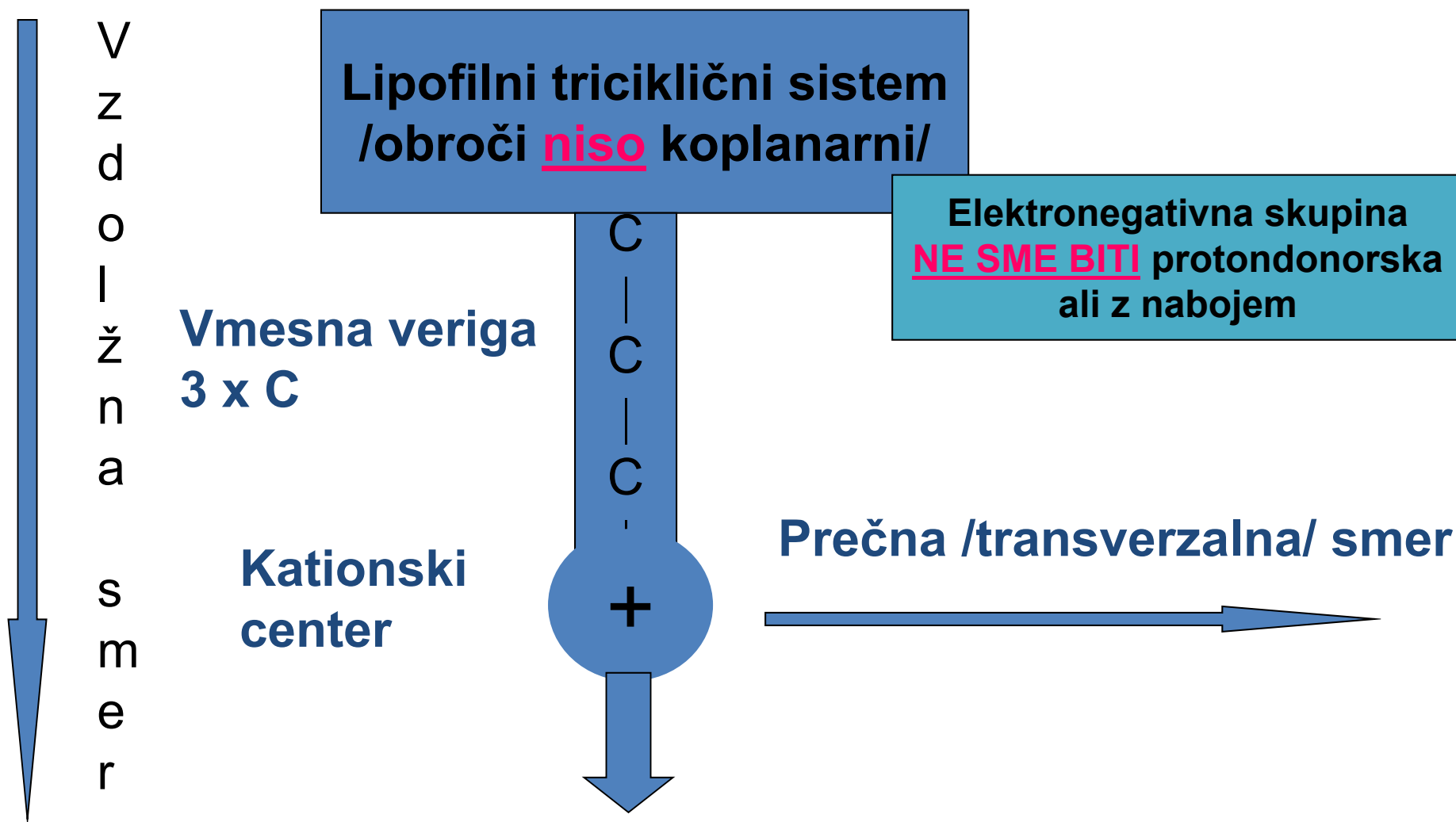
Fenotiazini

- Osnovna struktura



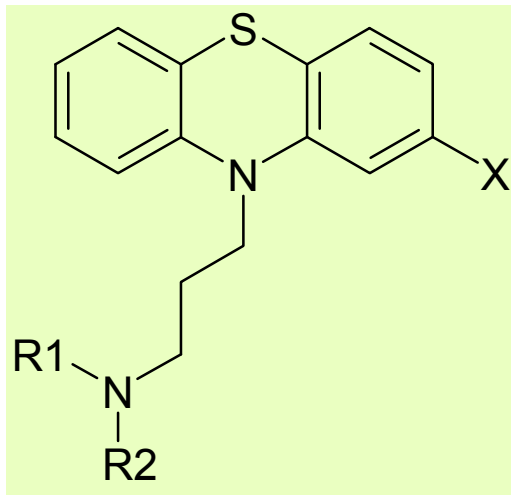
Fenotiazini

- SAR

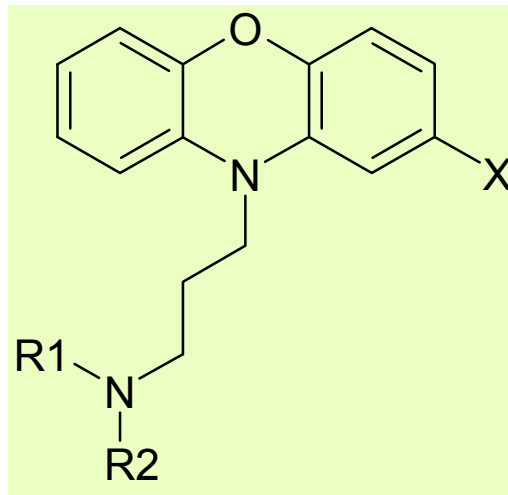


Ostali triciklični nevroleptiki

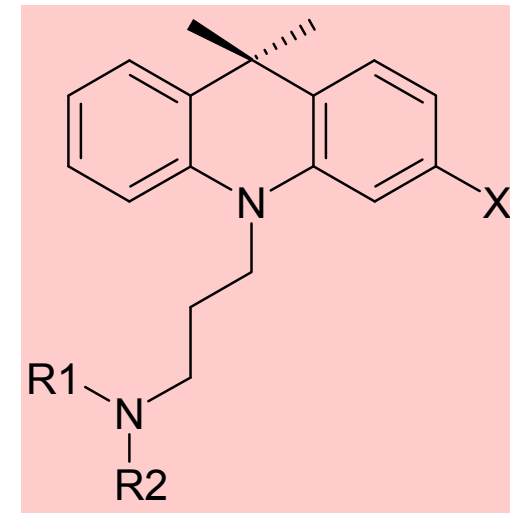
Fenotiazini



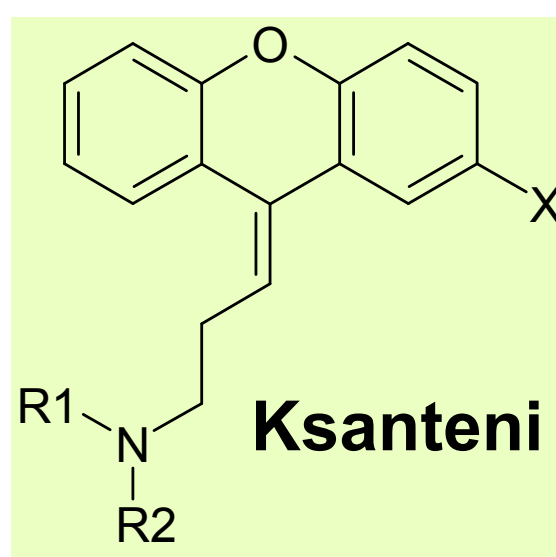
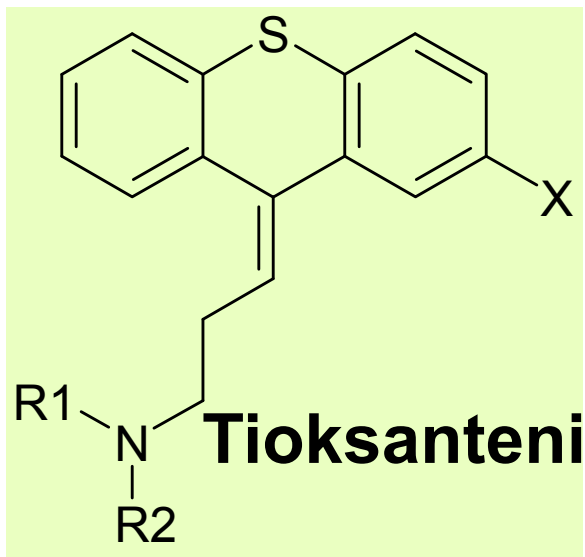
Fenoksazini



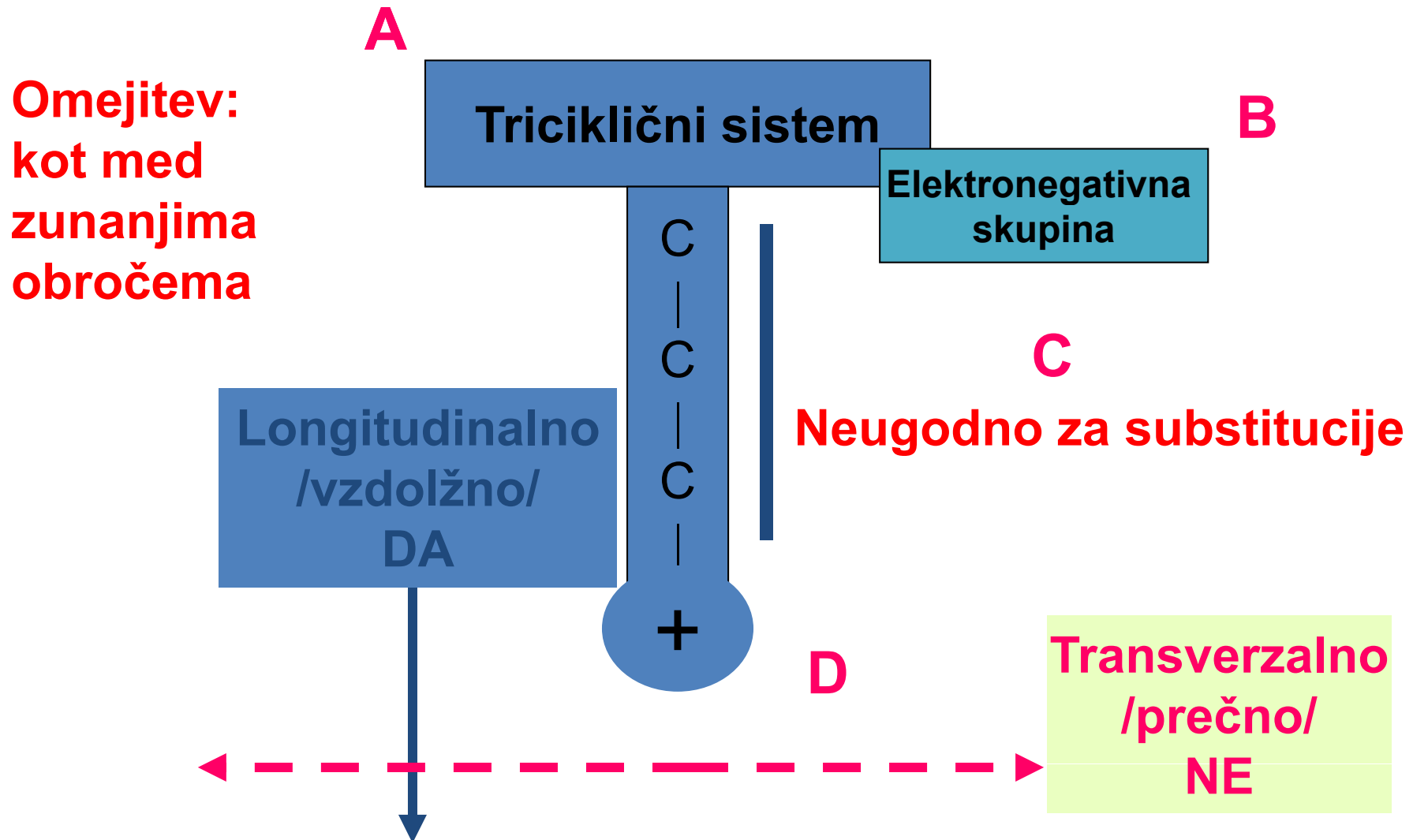
Akridani



**Nevroleptik in
antidepresiv**



Triciklični nevroleptiki



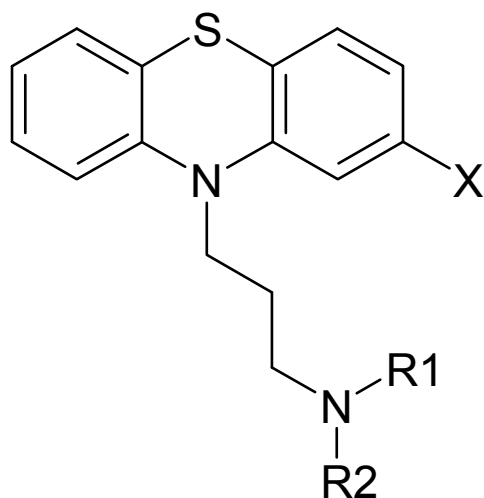
Triciklični nevroleptiki

A) triciklični sistem

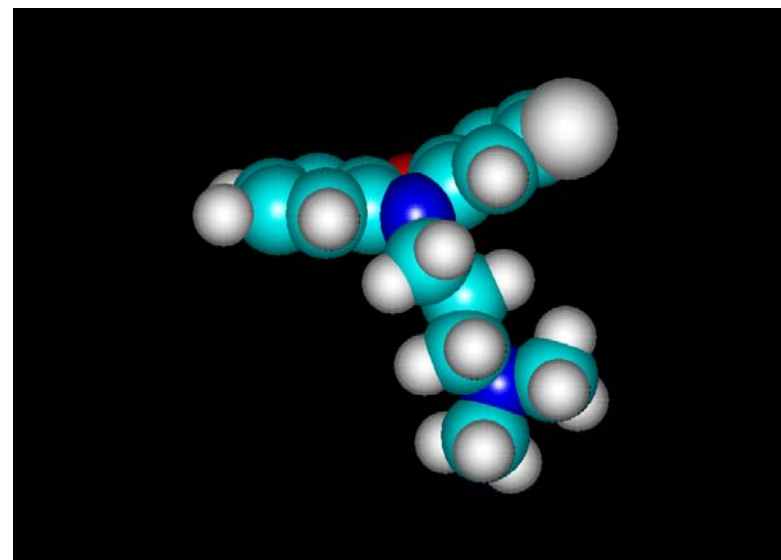
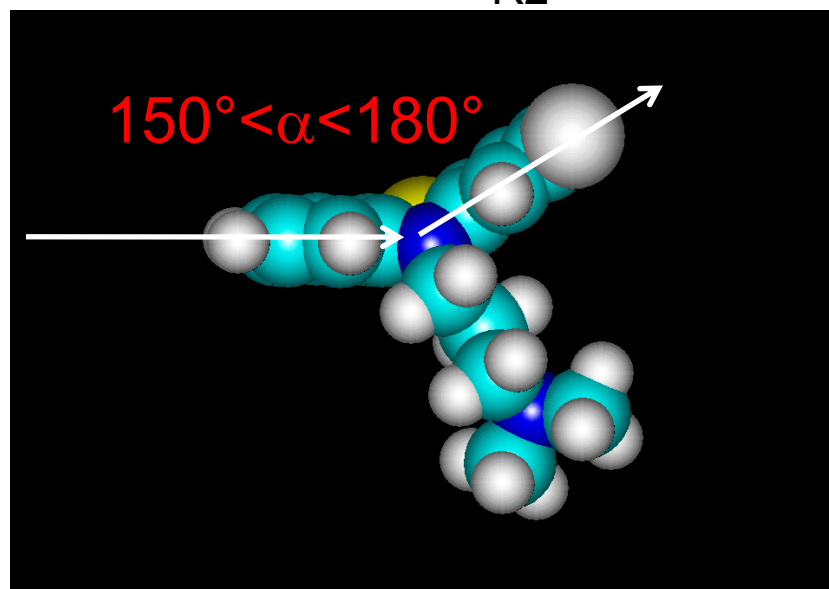
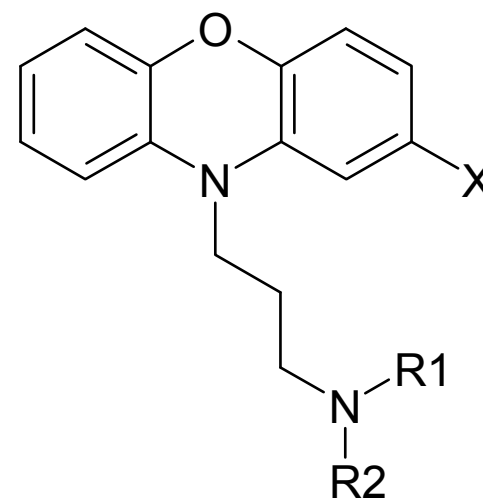
- Različni heterotriciklični /6,6,6/ sistemi. Nevroleptični učinek imajo vsi /6,6,6/ sistemi, kjer je kot med zunanjsima obročema večji od 150° in manjši od 180° . Planarni sistemi so kot nevroleptiki neučinkoviti.
- Primeri bioizosterije!
- Manjši kot od 150° : spojine imajo antidepressivno delovanje

Triciklični nevroleptiki

Fenotiazin

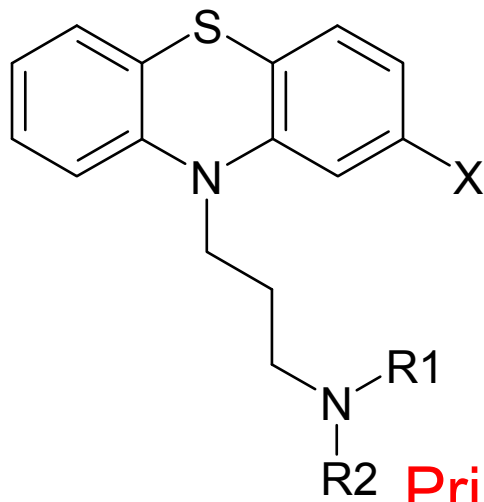


Fenoksazini

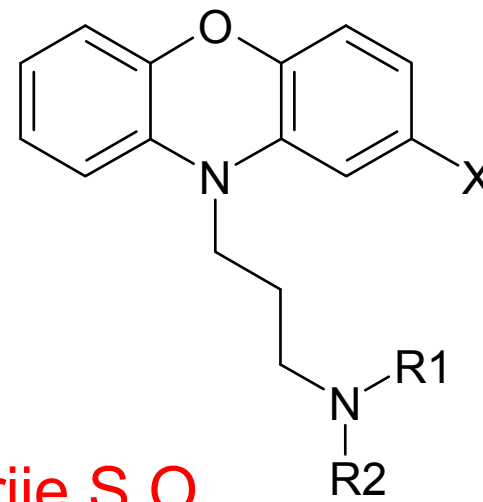


Triciklični nevroleptiki

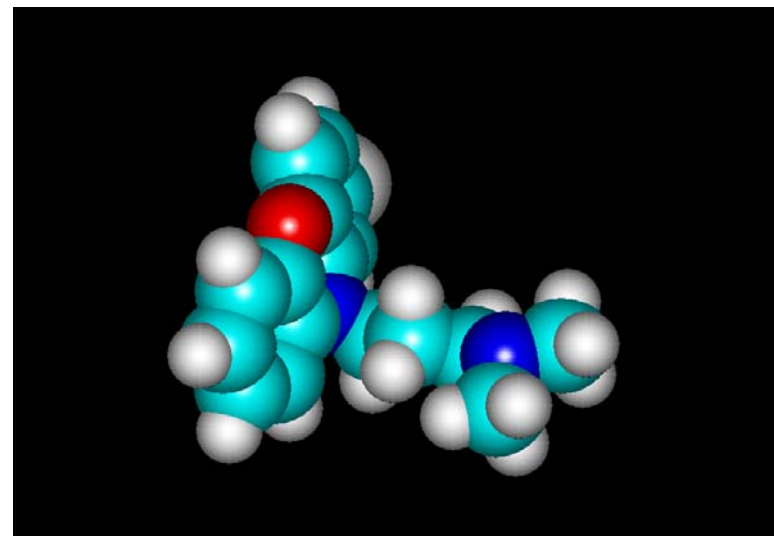
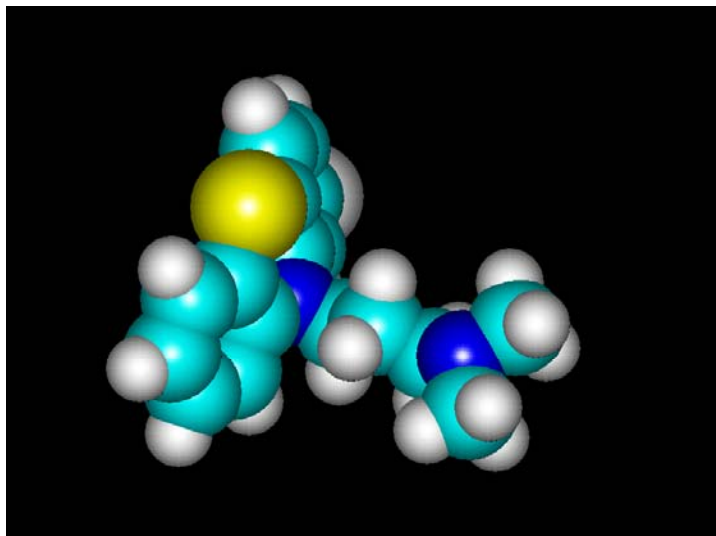
Fenotiazin



Fenoksazini

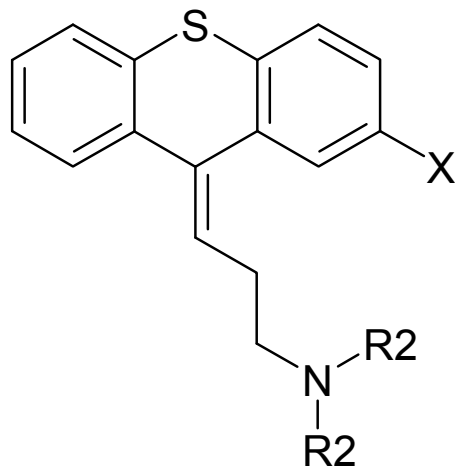


Primera bioizosterije S,O

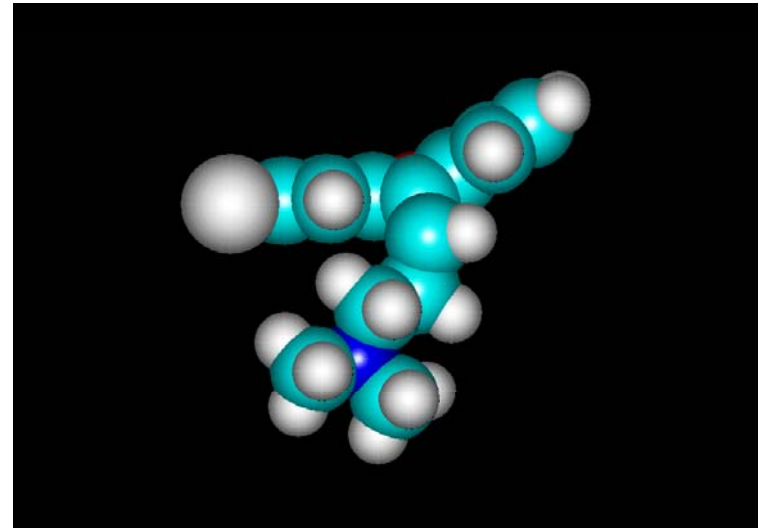
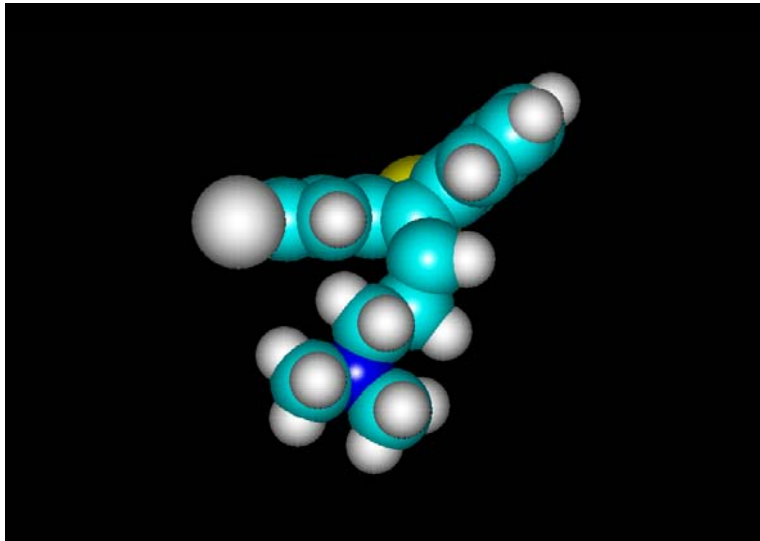
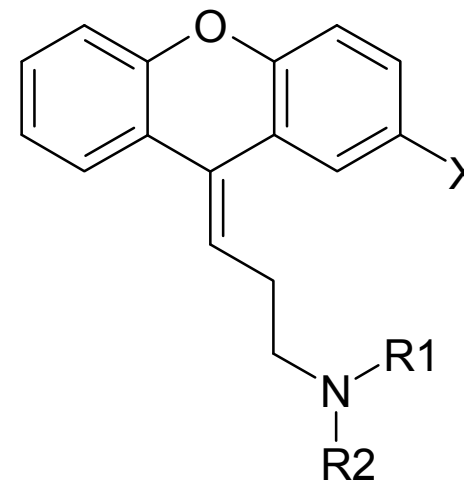


Triciklični nevroleptiki

Tioksanteni

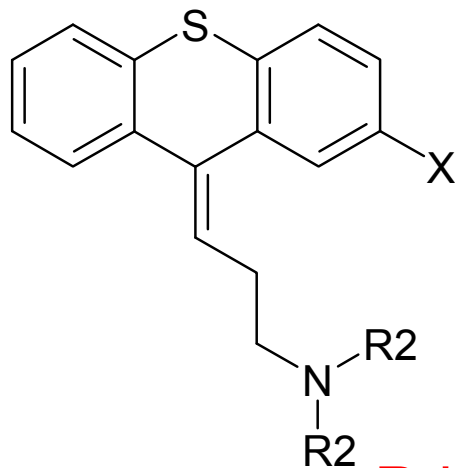


Ksanteni

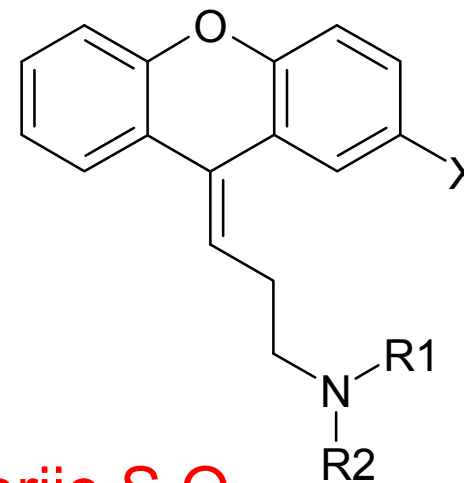


Triciklični nevroleptiki

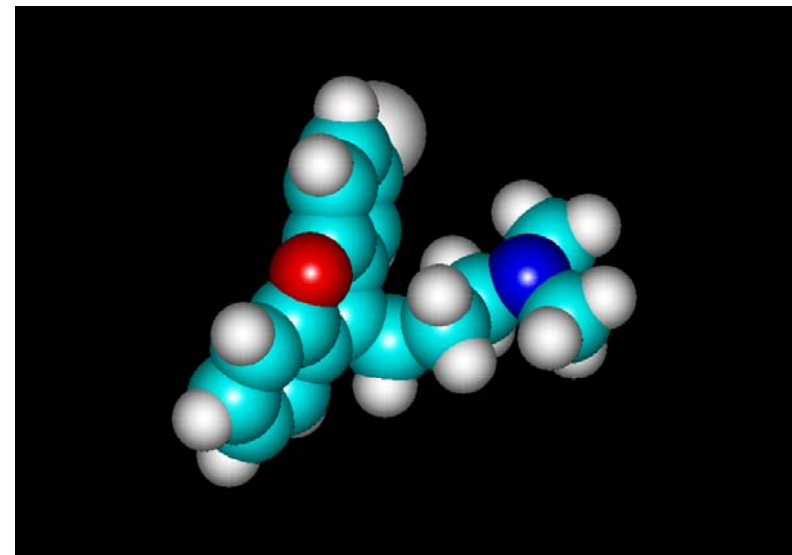
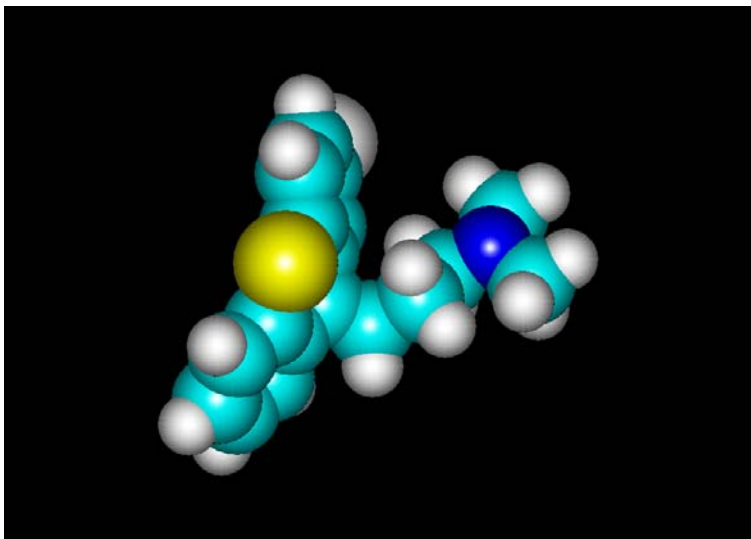
Tioksanteni



Ksanteni



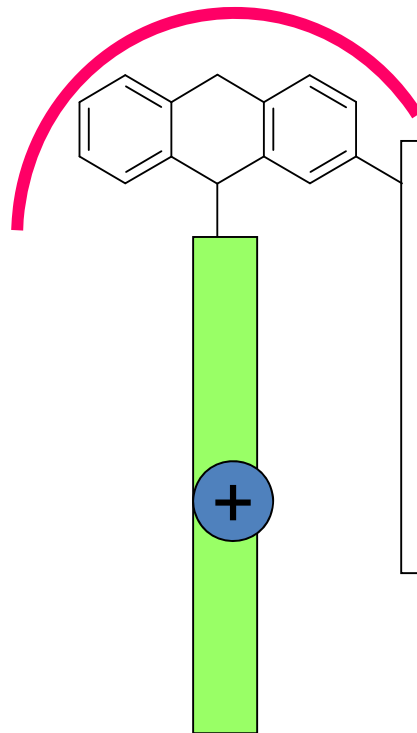
Primera bioizosterije S,O



Triciklični nevroleptiki

- **B) Triciklični sistem – substitucije**

Neugodno področje za substitucije



Elektronegativna skupina brez protona
in brez možnosti disociacije.

Najpogostejše: -Cl, -CF₃;

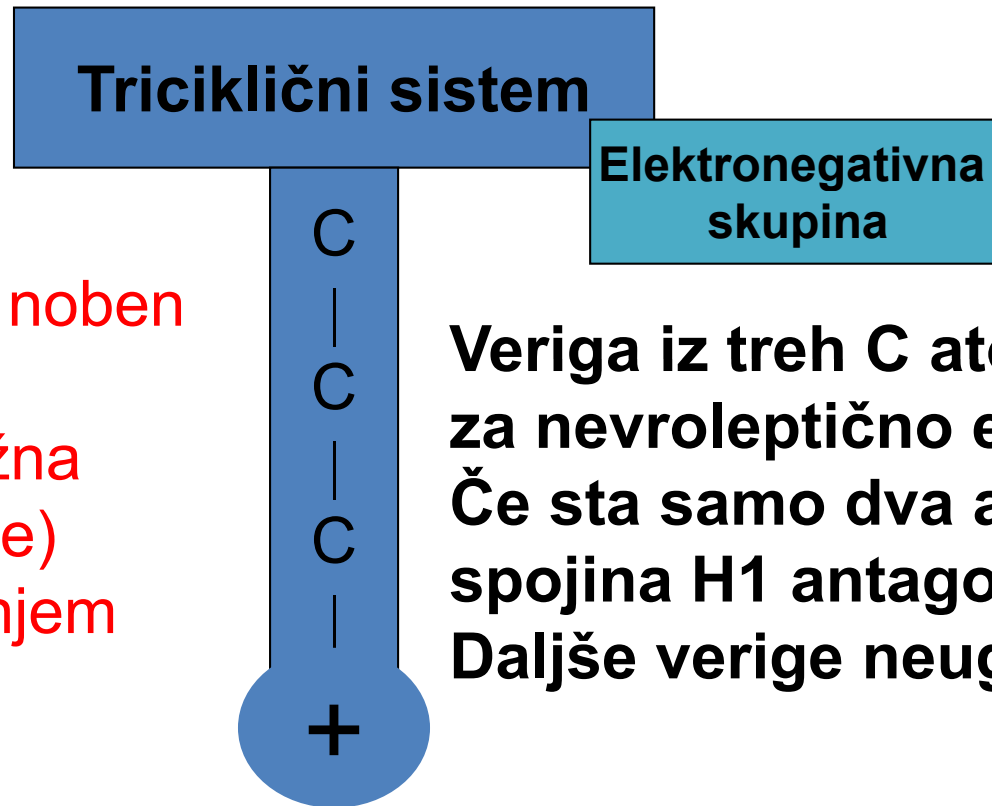
V uporabi: -S-CH₃, -S-Et, -SO₂N(CH₃)₂,

-COCH₃, -SOCH₃

Triciklični nevroleptiki

C) Dolžina verige

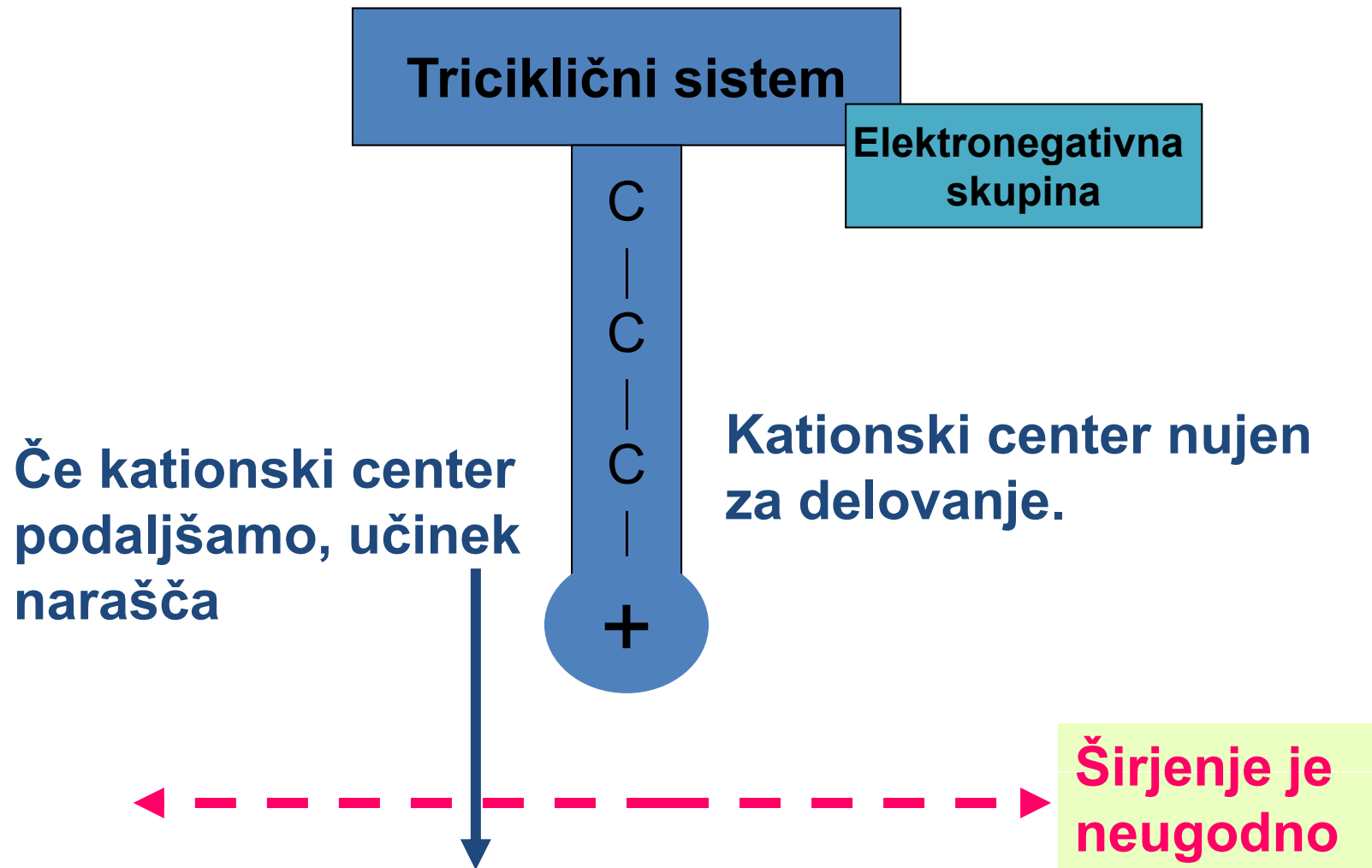
Najugodneje, če noben od C atomov ni substituiran. Možna samo manjša (Me) skupina na srednjem atomu.



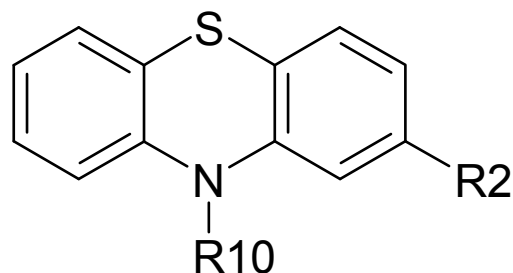
Veriga iz treh C atomov nujna za nevroleptično aktivnost. Če sta samo dva atoma, je spojina H1 antagonist. Daljše verige neugodne.

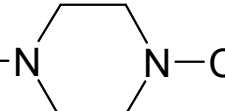
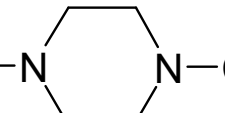
Triciklični nevroleptiki

D) Velikost kationskega centra

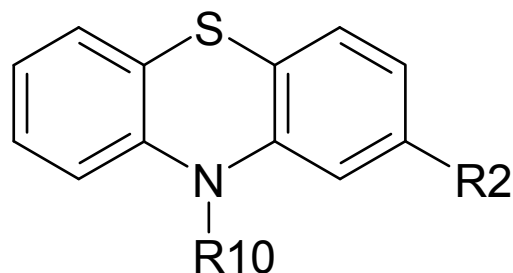


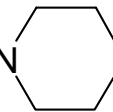
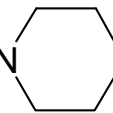
Triciklični nevroleptiki



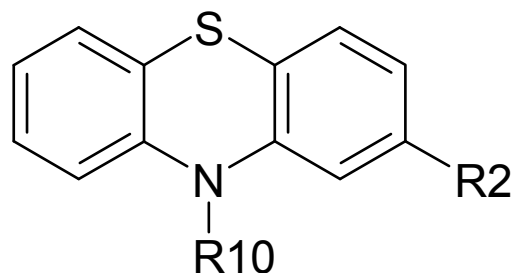
R₁₀	R₂	Dnevni Odmerek /mg/	sedacija	Ekstra pir. učinki	hipertenzija
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Klorpromazin	-Cl	do 800	+++	++	++(+?)
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Triflupromazin	-CF₃	do 150	++	+++	++
-(CH₂)₃-N  -N-CH₃	-Cl	do 100	++	+++	+ proklorperazin
-(CH₂)₃-N  -N-CH₃	-CF₃	do 20	+	+++	+ trifluperazin

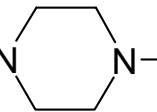
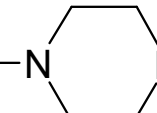
Triciklični nevroleptiki



R₁₀	R₂	Dnevni Odmerek /mg/	sedacija	Ekstra pir. učinki	hipertenzija
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Klorpromazin	-Cl	do 800	+++	++	++(+?)
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Triflupromazin	-CF₃	do 150	++	+++	++
-(CH₂)₃-N  N-CH₂CH₂OH	-Cl	8-32	++	+++	+ perfenazin
-(CH₂)₃-N  N-CH₂CH₂OH	-CF₃	1-20	+	+++	+ flufenazin

Triciklični nevroleptiki



R₁₀	R₂	Dnevni Odmerek /mg/	sedacija	Ekstra pir. učinki	hipertenzija
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Klorpromazin	-Cl	do 800	+++	++	++(+?)
-(CH₂)₃N(CH₃)₂ Triflupromazin	-CF₃	do 150	++	+++	++
-(CH₂)₃-N  N-CH₂CH₂OH	-Ac	60-120	++	++	+ acetofenazin
-(CH₂)₃-N  N-CH₃	-SEt	120	+	+	+ tienilperazin

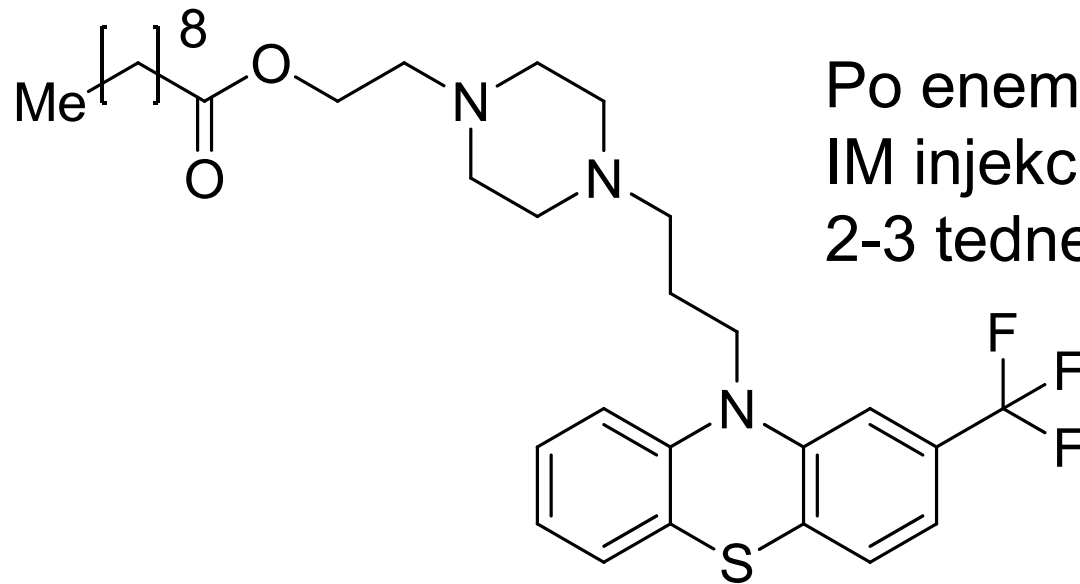
Triciklični nevroleptiki

- Največji problem shizofrenije?

Jemanje zdravil – komplianca = 0!

Rešitev: dolgotrajno delujoči nevroleptiki

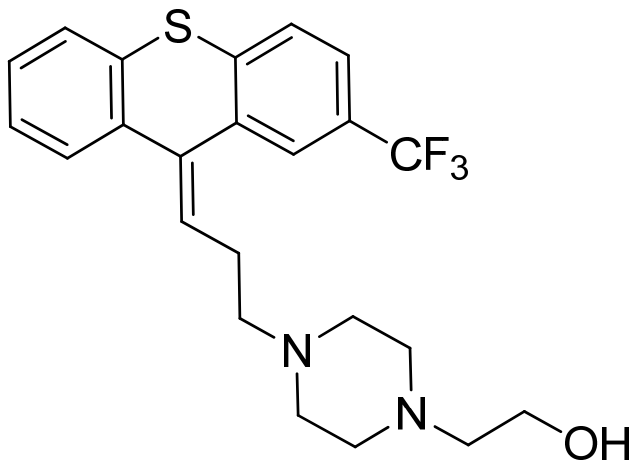
Flufenazin
dekanoat



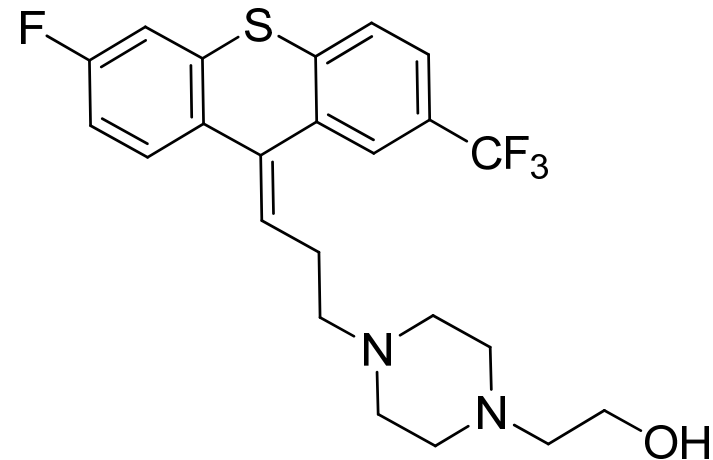
Po enem odmerku
IM injekcije deluje
2-3 tedne

Triciklični nevroleptiki

- Novejše učinkovine



Flupentiksol



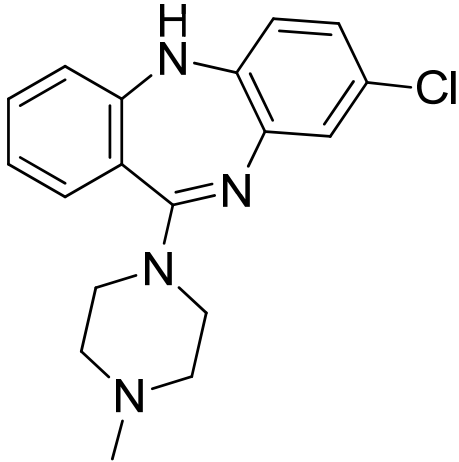
Piflutiksol

Triciklični nevroleptiki

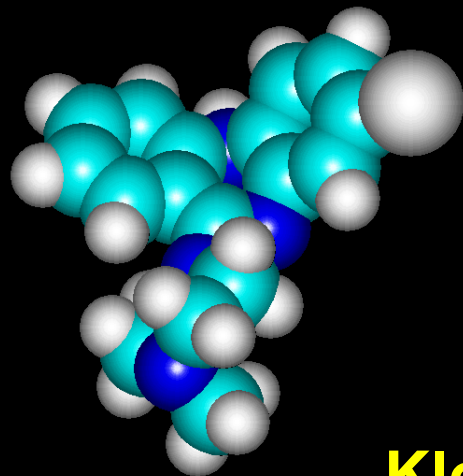
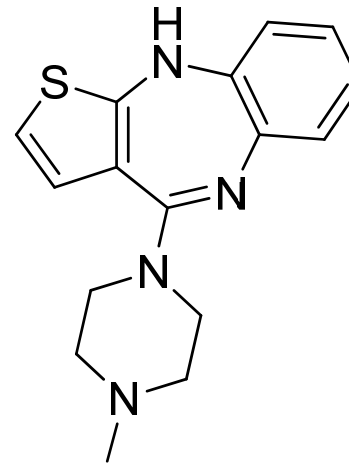
- Metabolizem

Dibenzazepini

Klozapin

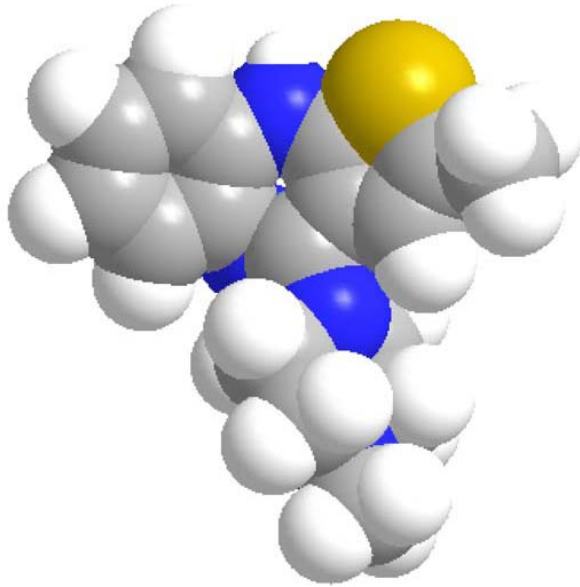


Olanzapin

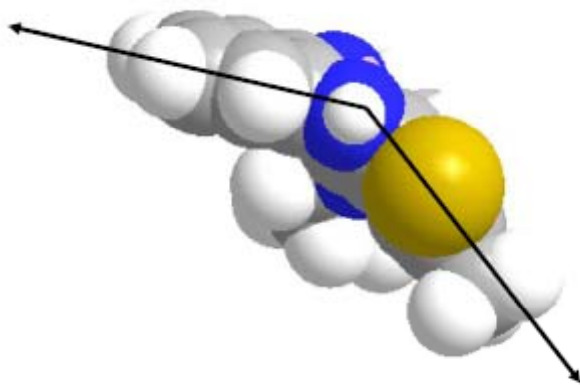
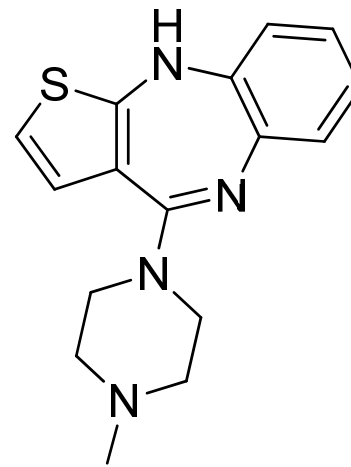


Klozapin

Dibenzazepini



Olanzapin

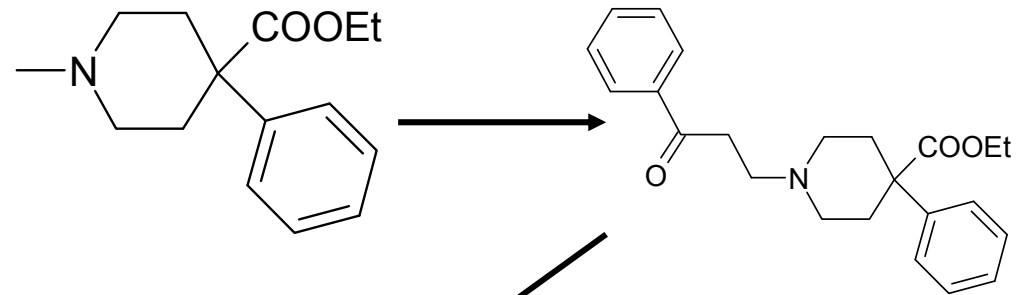


Butirofenoni

Razvoj

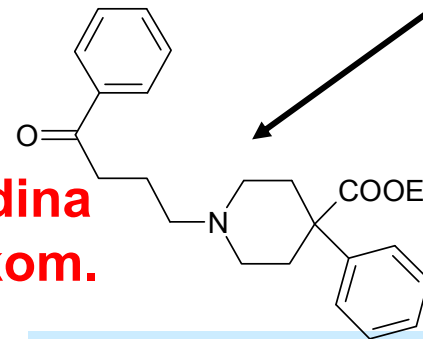
1.

Petidin: močan analgetik,
nima nevroleptičnih učinkov



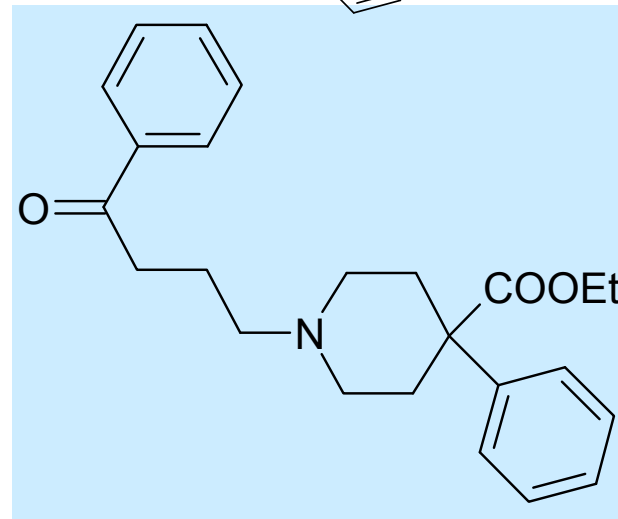
2.

Propiofenonski analog:
200x močnejši analgetik od petidina
ni učinkov podobnih nevroleptikom.

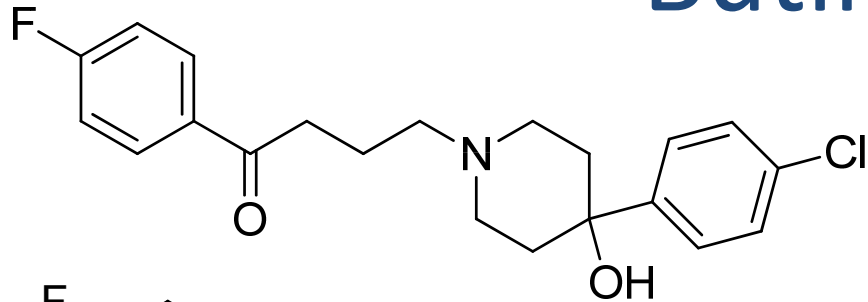


3.

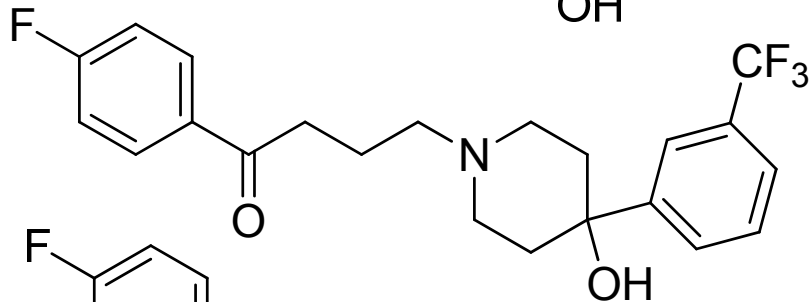
Butirofenonski analog:
učinki podobni nevroleptikom
in analgetično delovanje



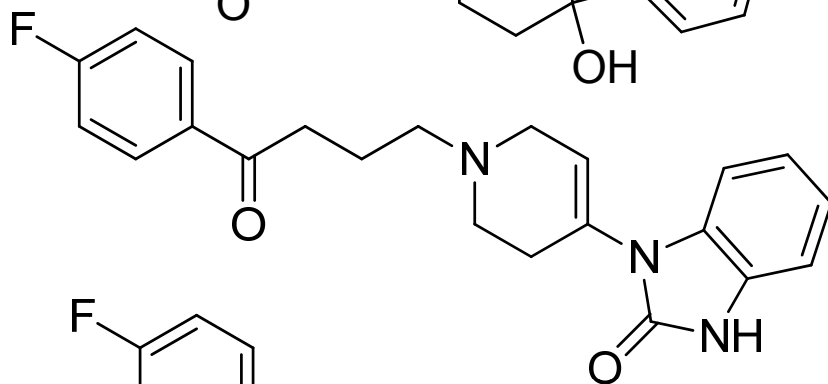
Butirofenoni



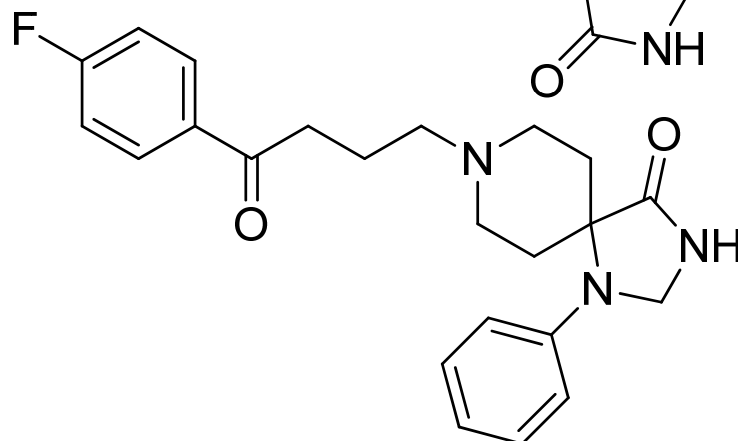
haloperidol(dekanoat - depo pripravek)
odmerek cca. 3 mg/dan za haloperidol
(Haldol®)



trifluoperidol
odmerek cca. 1.5 mg/dan



droperidol (kratko delujoč) (Inapsine®)
Innovar®-kombinacija s fentanilom



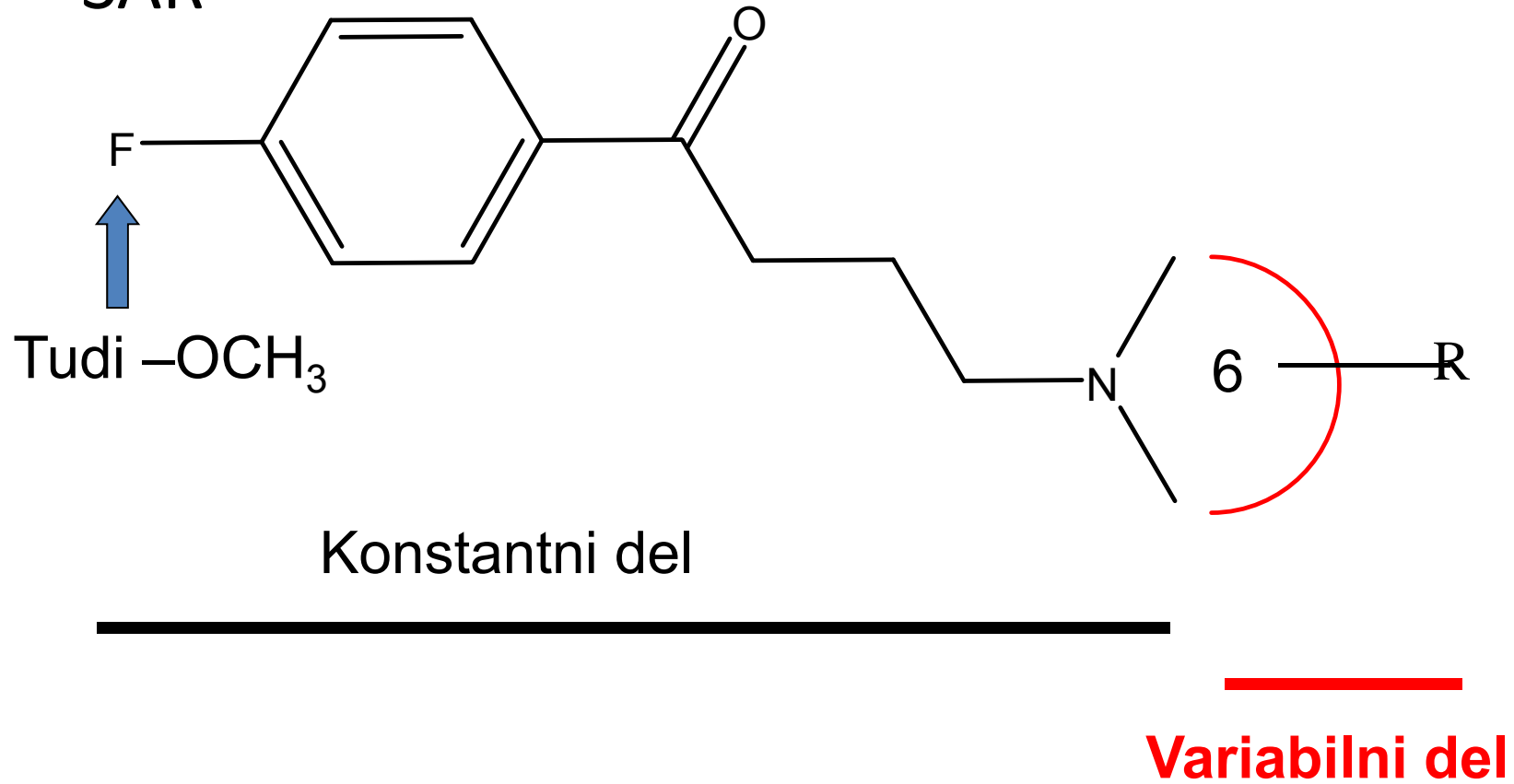
spiperon (Spiropitan®)

Nevrolept-analgezija

- Droperidol + fentanil

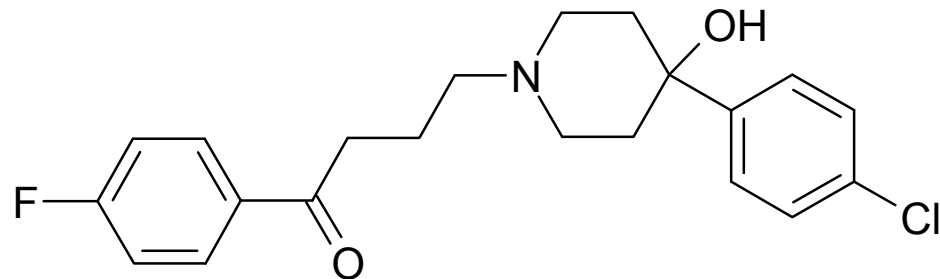
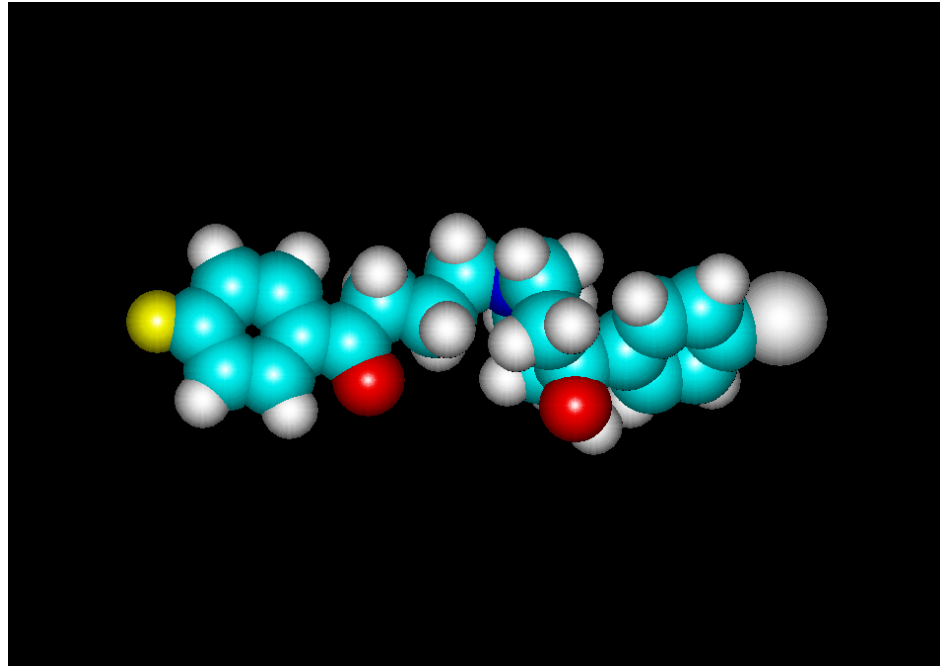
Butirofenoni

- SAR

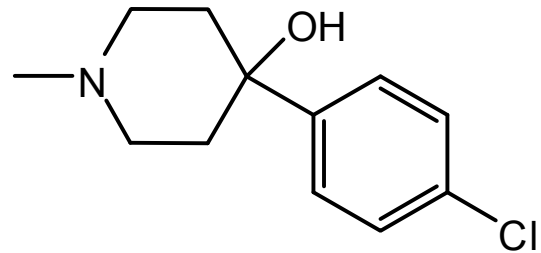
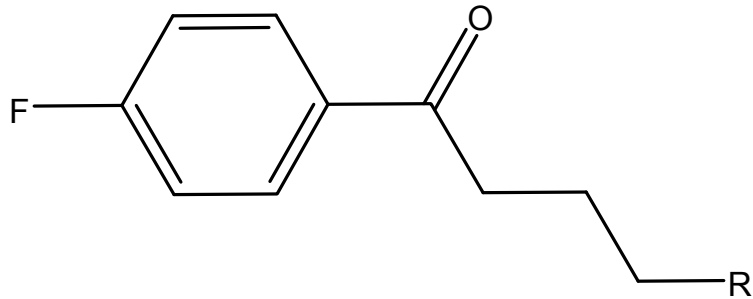


Butirofenoni

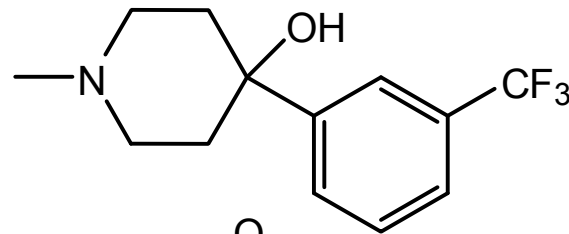
- Haloperidol



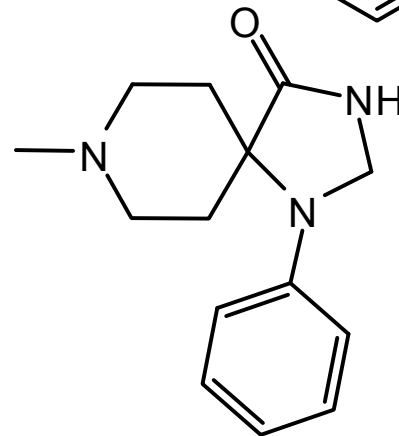
Butirofenoni



haloperidol

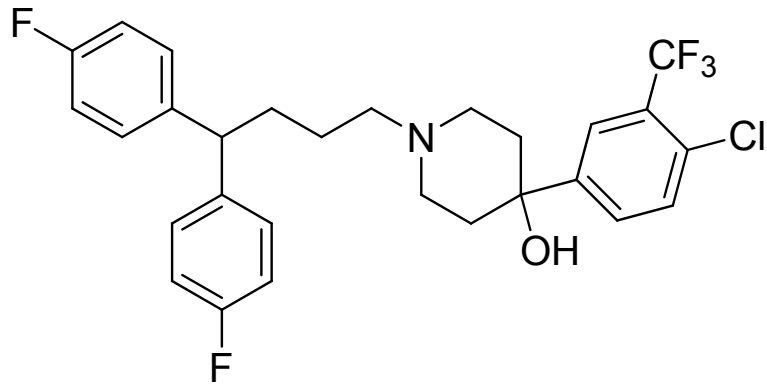


trifluoperidol



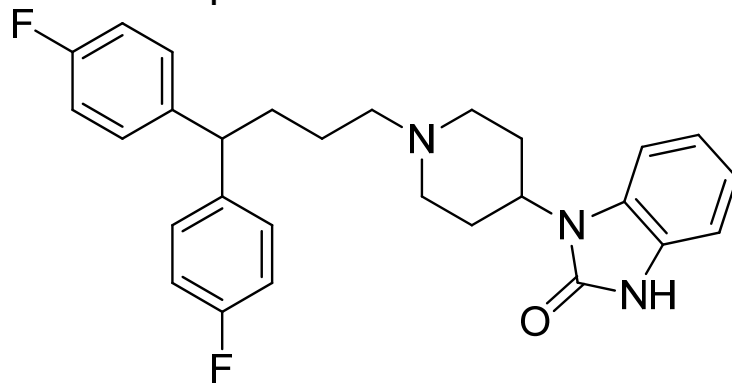
spiperon

Difenilbutilpiperidini



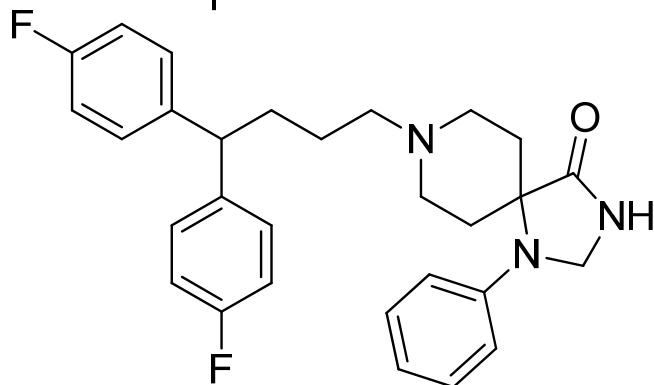
penfluridol

odmerek cca. 20-160 mg/tedensko
peroralno dajanje



pimozid (Orap®)

odmerek cca. 2 mg/dan

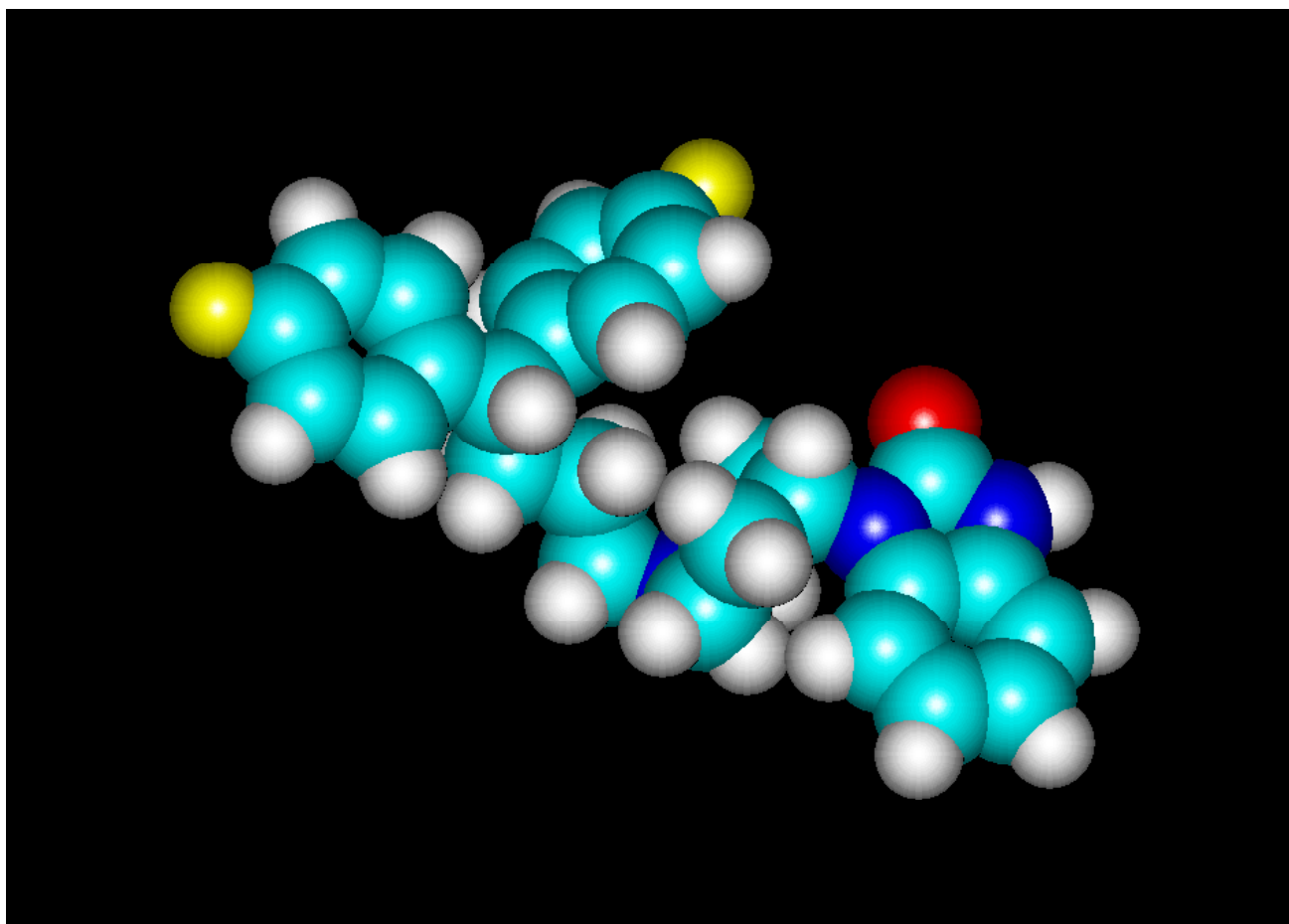


fluspirilen (IMAP® Injection)

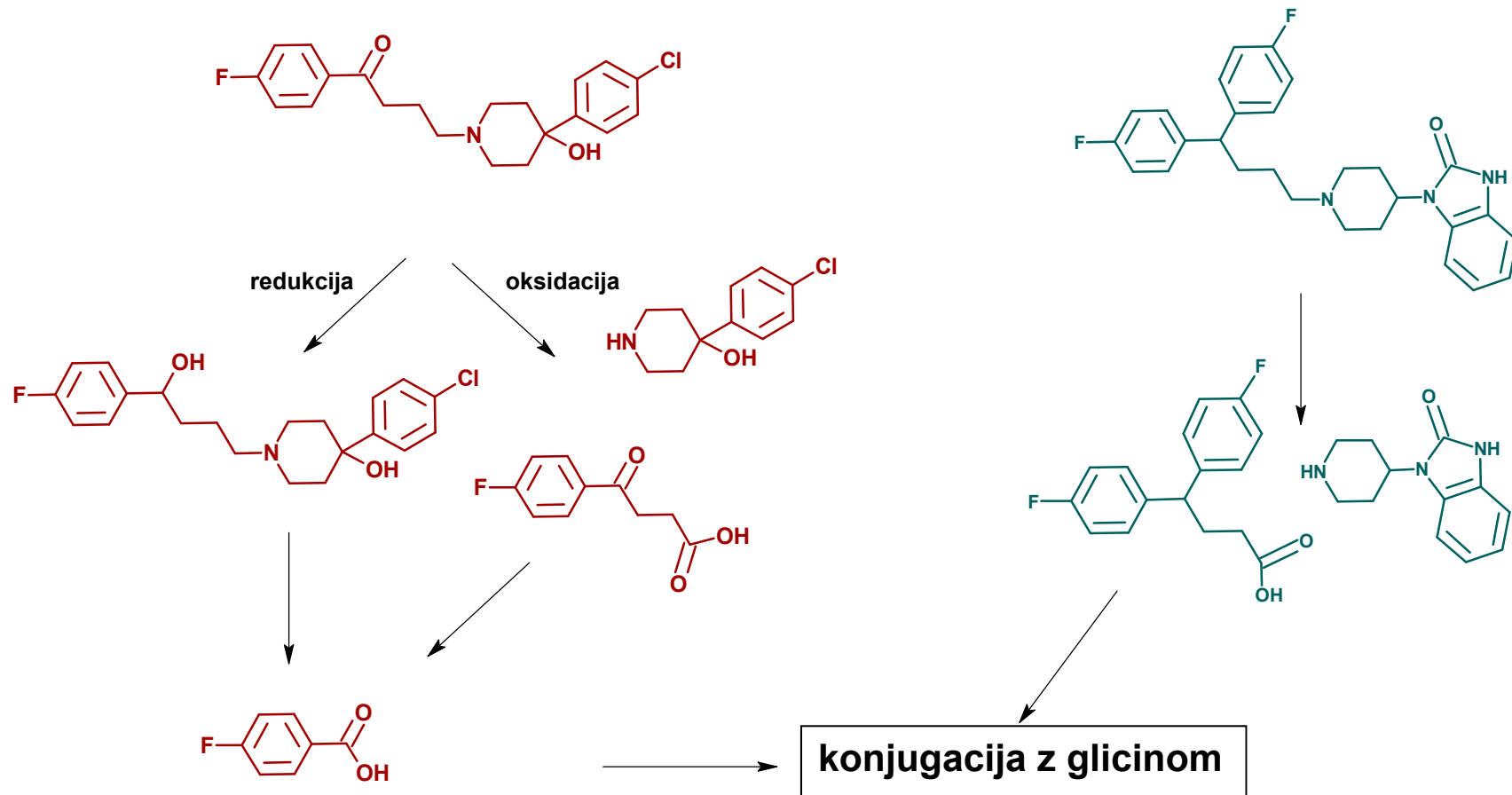
odmerek cca. 1-10 mg/tedensko
intravensko, mikronizirana suspenzija

Difenilbutilpiperidini

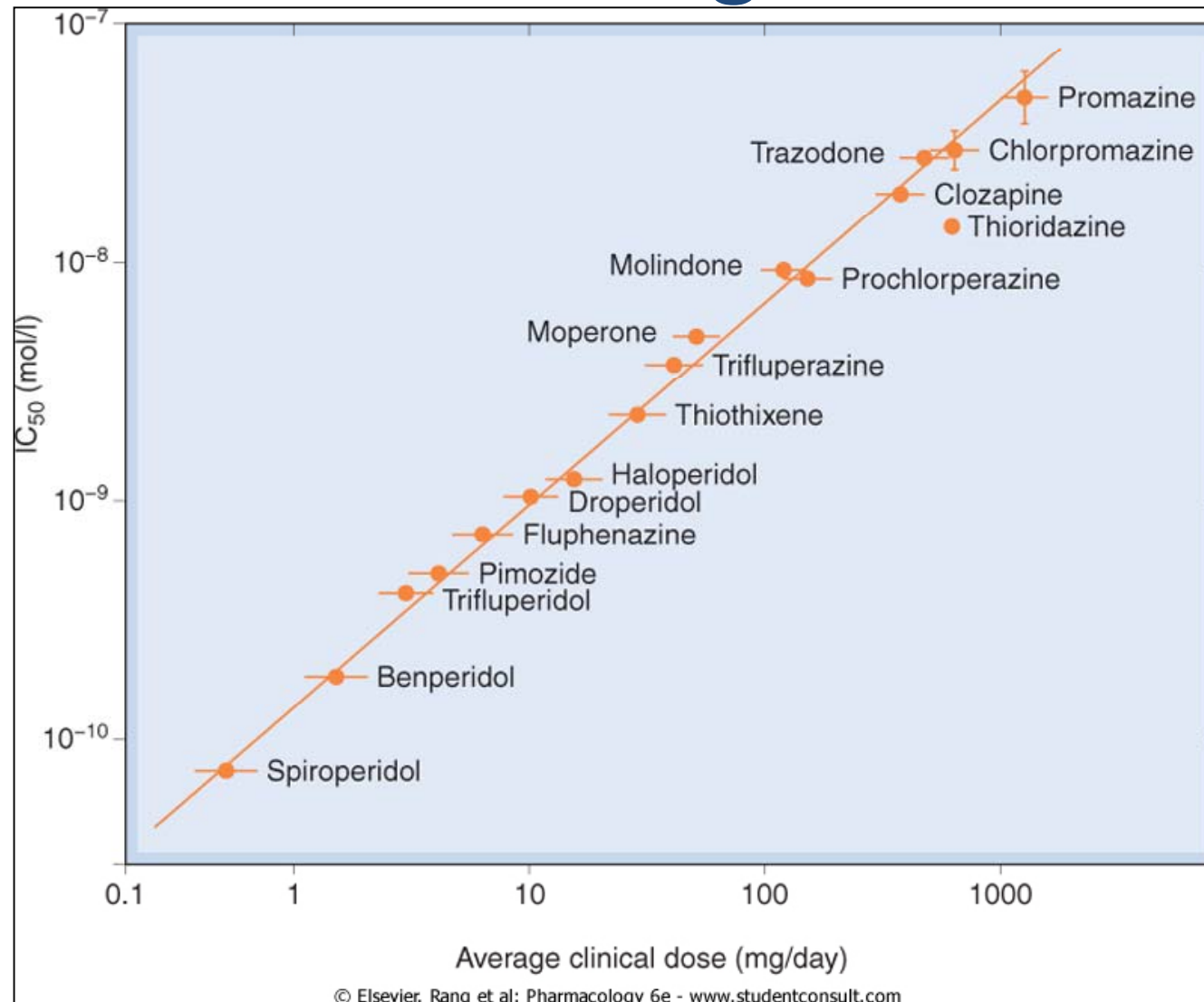
pimozid



Butirofenoni in difenilbutilpiperidini - metabolizem

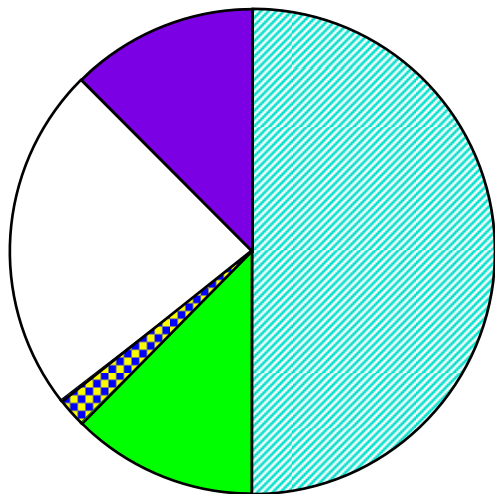


Nevroleptiki – korelacija med učinkom in D2 antagonizmom

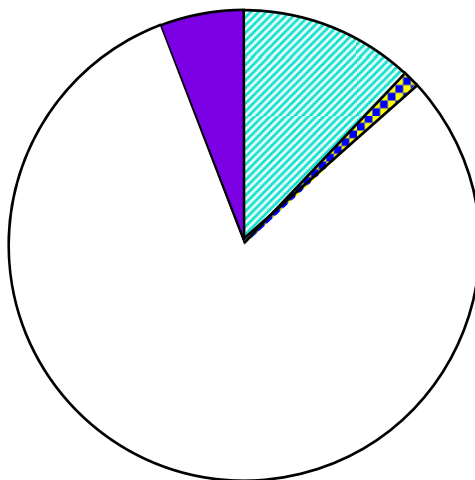


"Spekter" učinkov nekaterih nevroleptikov

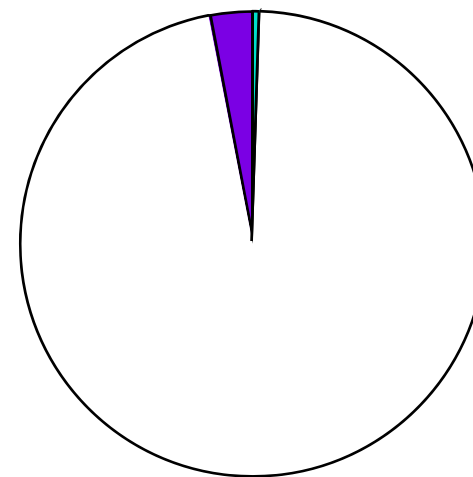
Klorpromazin



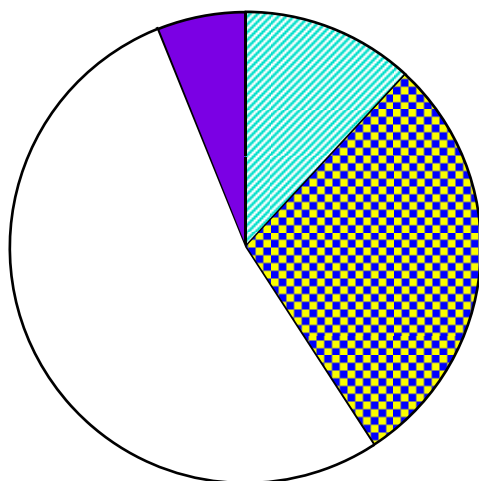
Haloperidol



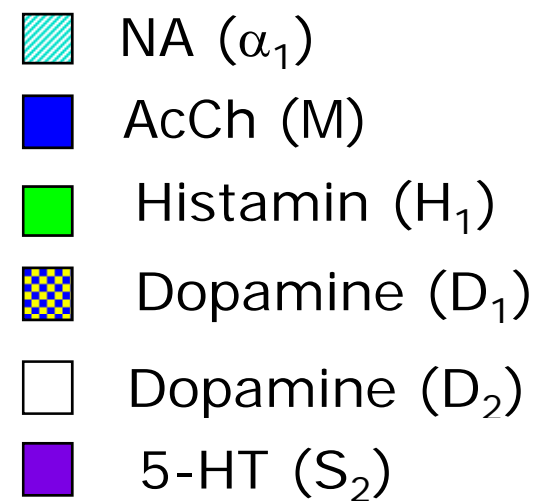
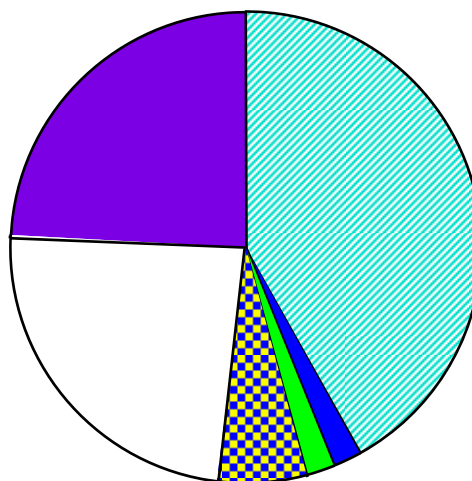
Pimozid



Flupentiksol

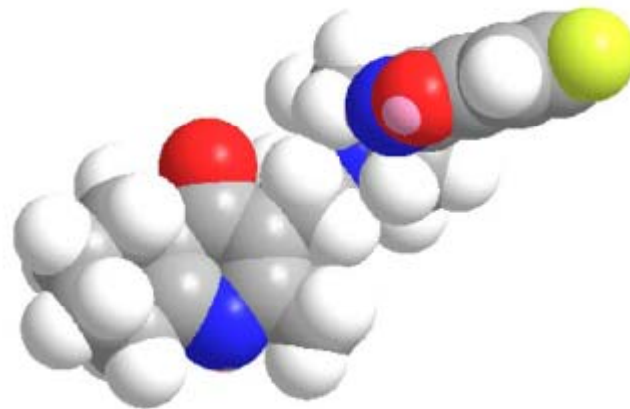
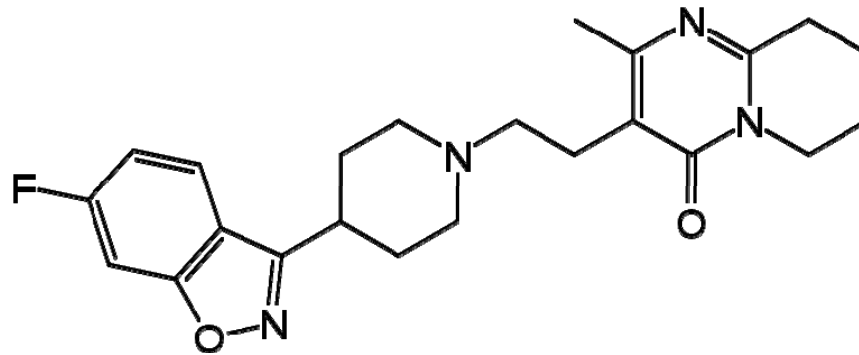


Tioridazin



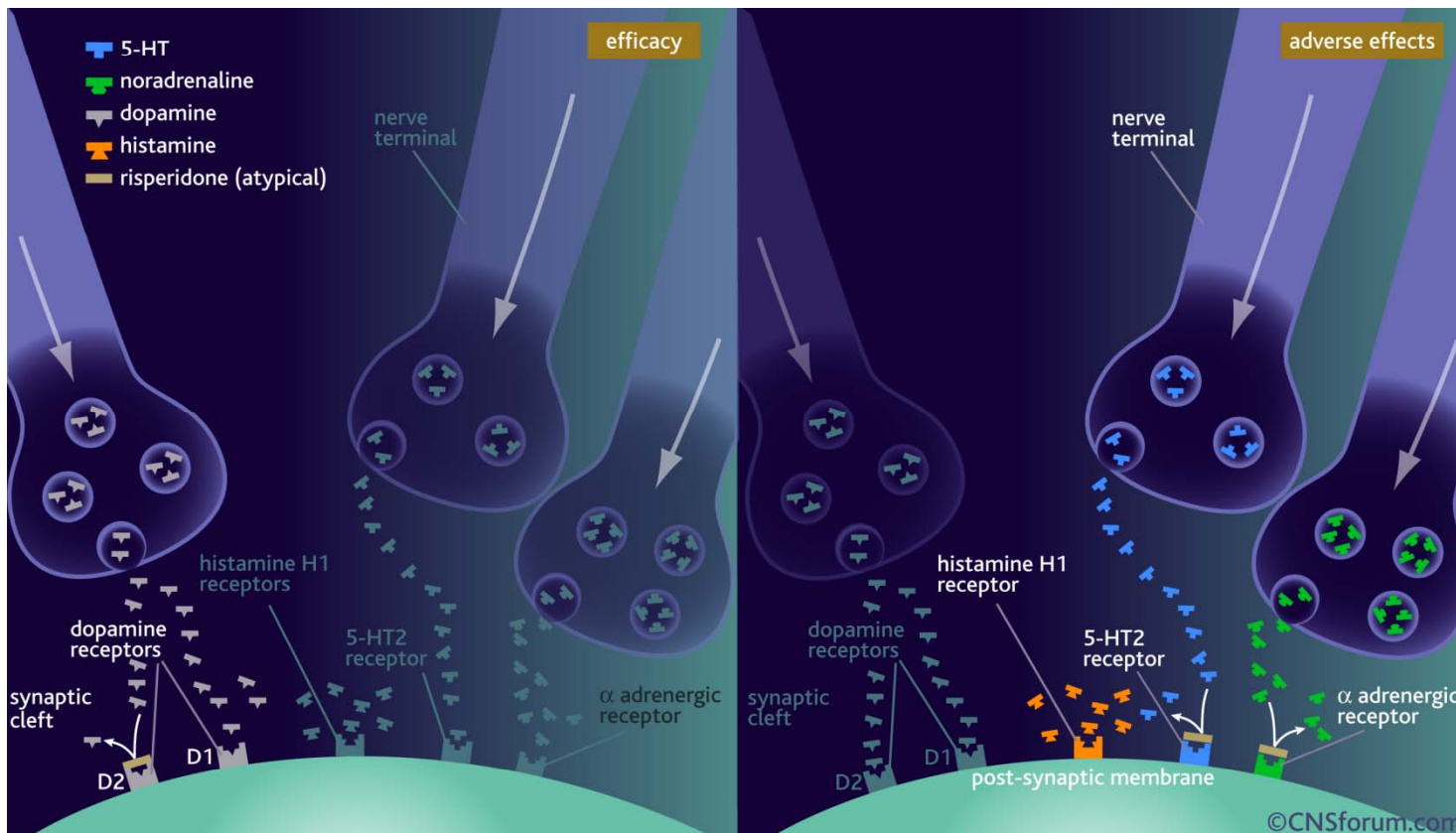
Neklasični nevroleptiki - benzizoksazoli

- Risperidon

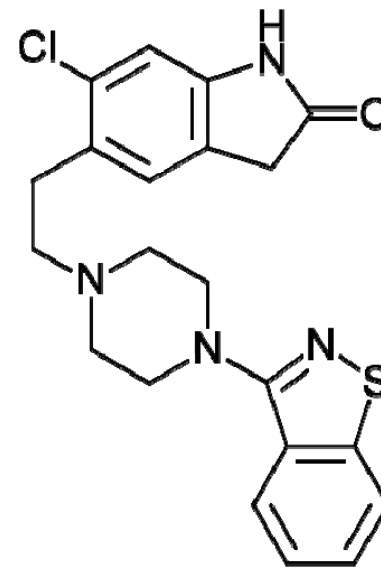
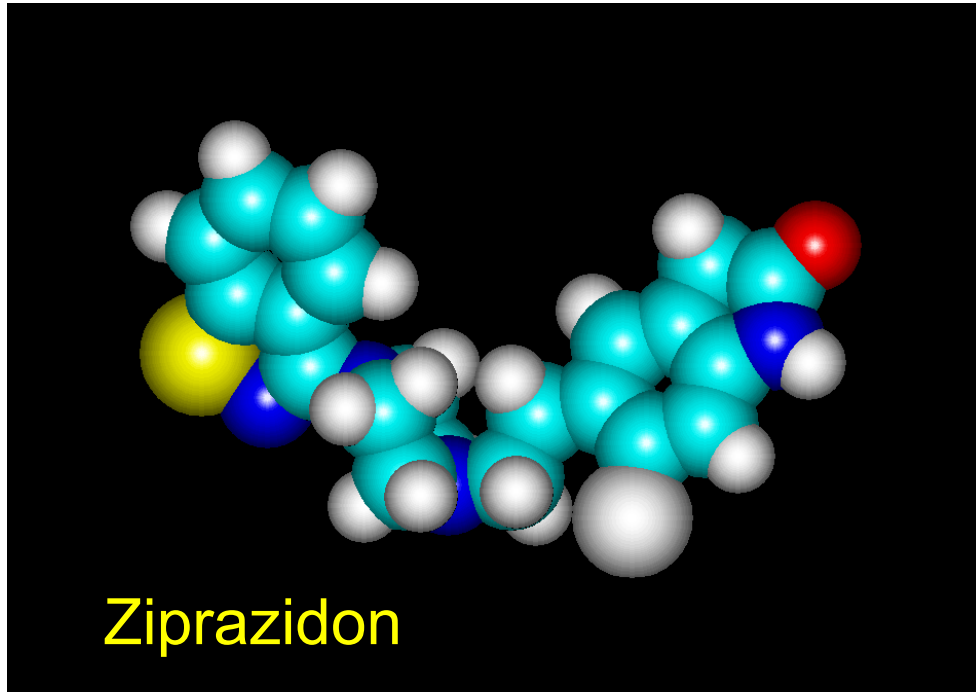


Neklasični nevroleptiki

- Risperidon – stranski učinki

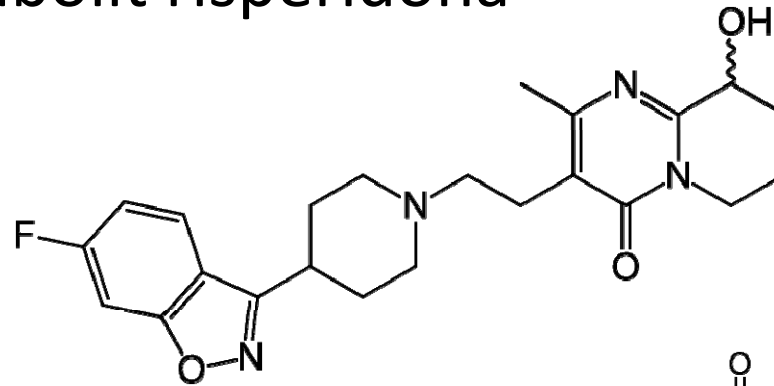


Neklasični nevroleptiki

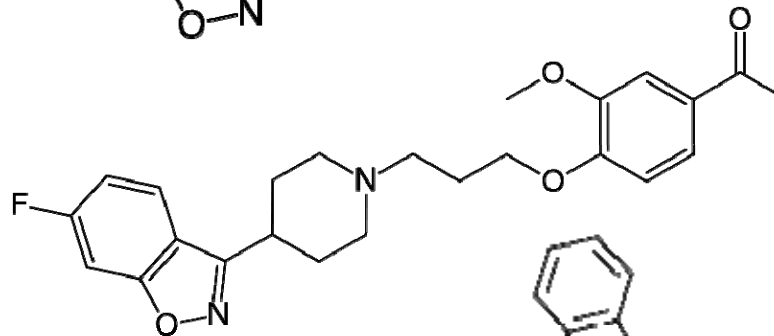


Neklasični nevroleptiki - benzizoksazoli

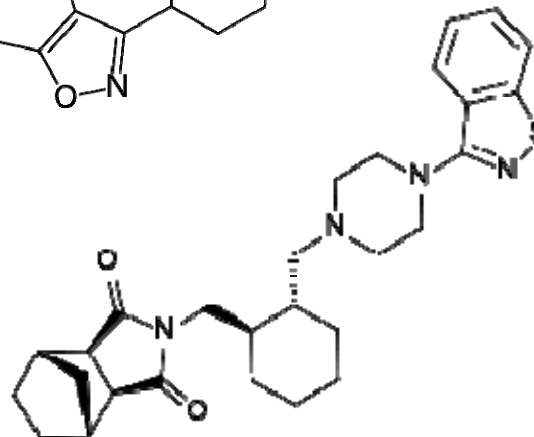
- Paliperidon – metabolit risperidona



- Iloperidon



- lurasidon



Literatura predavanj

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. izdaja:

- 22. poglavje