

## 2. szeminárium

### Antipszichotikumok, AntiParkinson szerek

Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

# Dopaminerg neurotranszmisszió

- Dopamin metabolizmus:
  - Phe → Tyr → di-OH-Phe (DOPA) → dopamin  
(enzimek: Phe-hidroxiláz, Tyr-hidroxiláz, DOPA-dekarboxiláz)
  - a felszabadult dopamin re-uptake-re kerülhet a preszinaptikus idegvégződésbe VAGY
  - lebonthatja a COMT (Katekol-O-metil transzferáz) vagy a MAO (Monoamin oxidáz) (elsősorban a MAO-B)

# Dopaminerg neurotranszmisszió

Dopamin receptorok:

D<sub>1</sub>-szerű, D<sub>2</sub>-szerű

( $\mu$ M) ■ D<sub>1</sub>:Gs→AC→cAMP↑ putamen, cortex, nucleus accumbens

■ D<sub>2</sub>:Gi→cAMP↓, lásd előbb

(nM) { ■ D<sub>3</sub>:Gi→cAMP↓ frontalis kéreg, mesencephalon

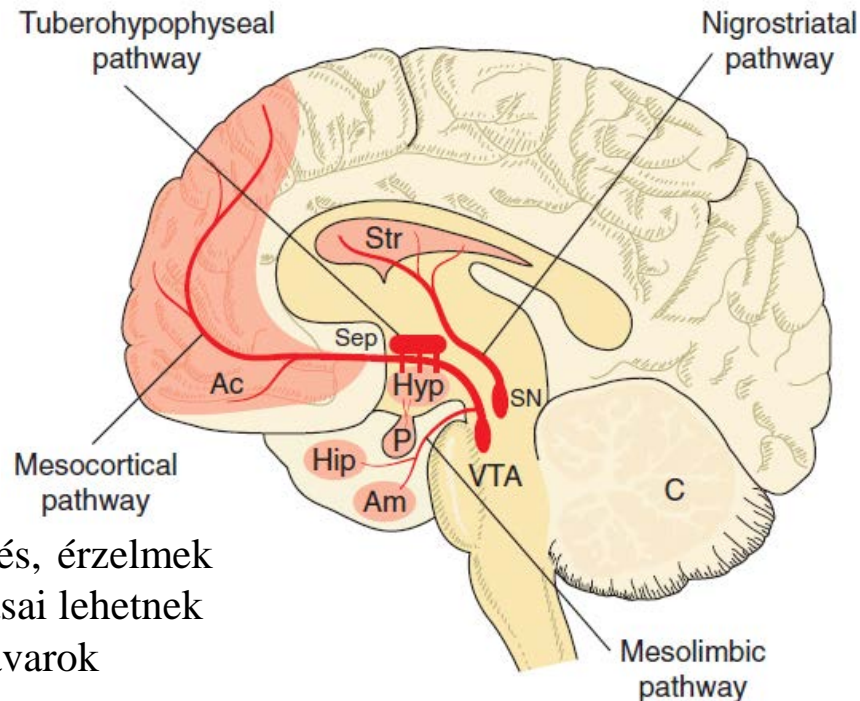
■ D<sub>4</sub>:Gi→cAMP↓ cortex

( $\mu$ M) ■ D<sub>5</sub>:Gs→AC→cAMP↑, hippocampus, hypothalamus

# Dopaminerg pályák

## Dopaminerg rendszer

- nigrostriatalis pálya
  - substantia nigra → corpus striatum
  - akaratlagos mozgás koordinálása
  - hiány! → Parkinson kór
- mesolimbicus-mesocorticalis pálya
  - mesencephalon → limbikus rendszerbe/kéregbe
  - kognitív funkciók, önjutalmazó rendszer, észlelés, érzelmek
  - túlingerlés! → antiParkinson szerek mellékhatásai lehetnek kognitív és viselkedésbeni neuropszichiátriai zavarok
  - Mezőlimbikus túlműködés = pozitív tünetek
  - Mezőkortikális alulműködés = negatív tünetek
- hypothalamo-hypophysealis (tuberoinfundibularis) pálya
  - hypothalamus → hypophysis
  - endokrin szerep
  - dopamin = PIF, prolaktin elválasztás ↓ → antipszichotikumok mellékhatása lehet hyperprolaktinaemia → tejelválasztási zavarok (akár férfiakban is)
- medullaris-periventricularis pálya
  - a III.-IV. agykamra körül
  - táplálkozási szokások → antipszichotikumok miatti elhízás
- area postrema
  - kemoszenzitív triggerzóna
  - antipszichotikumok → hányáscsillapító hatásúak is



Ac: nucleus accumbens  
Am: amygdaloid nucleus  
C: cerebellum  
Hip: Hippocampus  
Hyp: Hypothalamus  
P: pituitary gland  
Sep: Septum  
SN: substantia nigra  
Str: Corpus striatum  
VTA: ventral tegmental area  
(Rang&Dale 7th Ed.)

# Szkizofrénia

□ pszichiátriai betegség

□ okai:

■ dopamin hipotézis

- a mesolimbicus dopaminerg pálya túlműködése
- legelőször ezt írták le (típusos szerek fejlesztése elindult:  $D_2R$  antagonizmus)
- $D_2R$  gátló szerek csökkentik a pszichotikus tüneteket
- $D_2R$  aktiváló szerek (levodopa, bromokriptin) pszichózist okoznak
- post-mortem vizsgálatok – megnövekedett  $D_2R$  sűrűség a középagyban (mesencephalon)
- megnövekedett dopamin szintek a putamen és a nucleus accumbens területén

■ szerotonin hipotézis

- indolvázás hallucinogének (LSD), meszkalin pszichotikus tüneteket okoz
- $5HT_{2A}R$  agonizmus = hallucinációk
- $5HT_{2A}R$  inverz agonisták (AAP-clozapin, queitapin) csökkentik a szkizofrénia tüneteit

■ glutamát hipotézis

- GABAerg neuronokon lévő NMDA R-ok alulműködése szkizofréniát vált ki

# Szkizofrénia

## Tünetek:

### ■ pozitív tünetek:

- ☐ érzéki csalódások (illúziók) / téveszmék
- ☐ hallási/látási hallucinációk
- ☐ gondolkodási zavarok
- ☐ motoros izgatottság (agitatio), agresszív viselkedés

### ■ negatív tünetek:

- ☐ eltompult reakciók és érzelmek
- ☐ beszédképtelenség (alogia)
- ☐ öröm átélésének elvesztése (anhedonia)
- ☐ motiváció hiánya
- ☐ szociális kapcsolatok hiánya
- ☐ közönyösség, közömbösség (apathia)

# Antipszichotikumok (neuroleptikumok, major trankvillánsok)

## Csoportosítás (kémiai szerkezet alapján)

- ☐ fenotiazin származékok
  - propil-aminok
    - ☐ chlorpromazin
    - ☐ promethazin
  - piperidin származékok
    - ☐ thioridazin
  - piperazine származékok
    - ☐ perphenazin

- ☐ tioxantén származékok
  - ☐ thiothixen
  - ☐ methixen

- ☐ butirofenon származékok
  - ☐ haloperidol
  - ☐ droperidol

- ☐ benzamid származékok
  - ☐ tiaprid
  - ☐ suliprid

- ☐ dibenzodiazepinek (triciklusos)
  - ☐ clozapin
  - ☐ olanzapin
  - ☐ quetiapin

- ☐ benzioxazol származékok
  - ☐ risperidon

## Csoportosítás (receptor szelektivitás és mellékhatás-profil alapján):

### típusos antipszichotikumok



### atípusos antipszichotikumok



# Típusos Antipszichotikumok

- D<sub>2</sub> R antagonistista hatás
- anti-kolinerg hatás (obstipatio)
- anti-adrenerg hatás (orthostaticus hypotensio)
- szkizofrénia pozitív tüneteinek csökkentése (⇔negatívak nőnek)
- széles mellékhatás-profil
  - Extrapiramidális tünetek (nigrostriatalis pálya dopamin kimerülése)
    - akut
      - achatisia (kontrollálatlan nyugtalanság, mozgáskényszer)
      - akut izomtónus-rendellenességi (disztóniás) reakciók (görcsös fejtartások)
    - krónikus
      - MNS (malignáns neuroleptikus szindróma: láz, izzadás, izommerevség, zavartság, megváltozott tudatállapot) - terápia: bromocriptin, danthrolen
      - pseudo Parkinson szindróma (bradykinesia, rigiditás, tremor)
      - szájkörüli remegés („nyúl szindróma”)
      - tardív dyskinesia (choreo-athetosis (videó))
  - (folyt.)



# Tardive dyskinesia, retrocollis 2:52-3:25



# Száj körüli remegés („nyúl-szindróma“)



choreo-athetosis



# Típusos Antipszichotikumok

- széles mellékhatás-profil (folyt.)
  - endokrin hatások (hypothalamo-hypophysealis pálya dopamin hiánya)
    - hyperprolactinaemia, galactorrhea, amenorrhea
    - gynecomastia, impotencia
  - hányinger-ellenes hatás ( $D_2R$  gátlás area postrema területén)
    - promethazin (Pipolphen)  
szerkezetileg fenotiazin, de inkább anti-hisztamin ( $H_1R$ -blokkoló)  
hányinger elleni hatással és gyenge anti-pszichotikus hatással
  - kardiális toxicitás
    - thioridazin
      - QT megnyúlás, aritmiák



# Típusos (1.gen.) Antipszichotikumok Magyarországon



Levomepromazine

fenotiazinok



Fluphenazine



Haloperidol



Droperidol

butirofenonok



zuclopenthixol



flupenthixol

tioxanténok



chlorprothixen

# Atípusos Antipszichotikumok

- szélesebb receptor-profil (nem csak  $D_2R$ )
- szkizofrénia pozitív és negatív tüneteit is csökkenti
- csökkent mellékhatás-profil

- Dibenzo-diazepin származékok

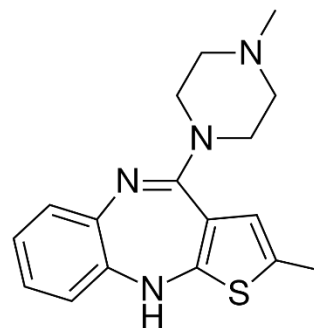
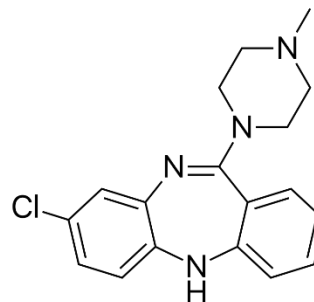
- clozapin (Leponex®)

- gátolja:  $D_4R > D_2R = 5HT_{2A}R > D_1R$
    - központi adrenerg hatás
    - mesolimbicus szelektivitás
    - mellékhatások:
      - elhízás, inzulin rezisztencia
      - agranulocytosis (betegek 1%-ánál kialakul)
      - myocarditis

- olanzapin (Zyprexa®)

- $5HT_{2A}R > H_1R > D_4R > D_2R$
    - mesolimbicus szelektivitás
    - mellékhatások:
      - elhízás,
      - inzulin rezisztencia

- Hasonló: quetiapine, clotiapine





# Atípusos Antipszichotikumok

## □ Benzioxazol-származékok

### ■ risperidon (Risperdal®)

- gátolja:  $D_2R > 5HT_{2A}R > H_1R$
- mesolimbicus szelektivitás
- mellékhatások
  - extra piramidális tünetek
  - hyperprolactinaemia
  - álmosít
  - fejfájás
  - malignáns neuroleptikus szindróma
- 9-OH-risperidon = Paliperidon (Invega, Xeplion)



### ■ sertindol (Serdolect®), ziprasidone (Zeldox), lurasidone

- $D_2R > 5HT_{2A}R > \alpha 1$
- mellékhatások
  - QT megnyúlás



# Atípusos Antipszichotikumok

## □ Diklórfenilpiperazin-származék

### ■ Aripiprazole (Abilify®)

- $D_2R$  parciális agonista (!) és  $5HT_{2A}R$ -antagonista



## □ Benzamid-származékok

### ■ Sulpirid (Depral®), tiaprid (Tiapridal®), amisulprid (Amipride®, Amitrex®)

- $D_2R = D_3R > D_4R$
- mellékhatások
  - extra piramidális tünetek
  - hyperprolactinaemia





# Elhízás és inzulin-rezisztencia kialakulása AAP-kezelés alatt

## elhízás

- $H_1R$  gátlása a hypothalamusban
- $TNF-\alpha$  túltermelés
- $\alpha_2$  adrenerg agonizmus
- csökkent leptin szintek, leptin-rezisztencia

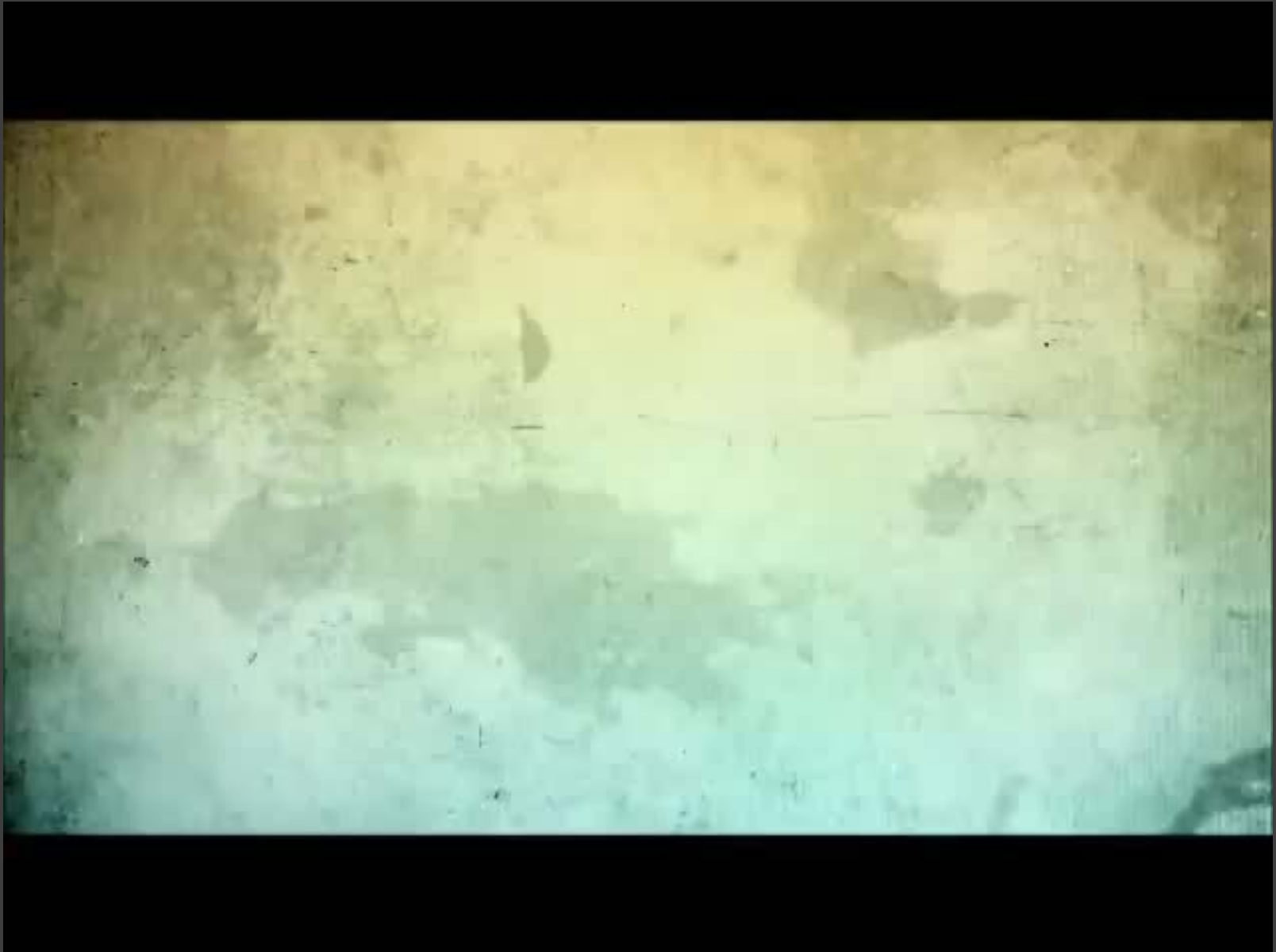
## inzulin-rezisztencia

- $5HT_{1A}R$  antagonizmus  $\rightarrow$  pancreász  $\beta$  sejtek csökkent válasz
- $M_3R$  antagonizmus  $\rightarrow$  pancreász  $\beta$  sejtek csökkent válasz
- gátló hatás a GLUT transzportereken vázizmokban


# Terápiás felhasználás

- ▶ **Viselkedési vészhelyzetek** (e.g. erőszakos betegek különböző pszichiátriai betegségekkel, mint *mánia*, *toxikus delirium*, *szkizofrénia* stb):
  - ▶ – antipszichotikumok (pl. chlorpromazin, haloperidol, olanzapin, risperidon) gyorsan kontrollálhatják az ilyen hyperaktív pszichotikus állapotokat
- ▶ **Szkizofrénia:**
  - ▶ – a legtöbb krónikus szkizofrénias beteg első-generációs antipszichotikumot kap. Depot injekciók hasznosak lehetnek (dekanoát) ➔ compliance növelés
  - ▶ – az újabb antipszichotikumokat (pl. amisulprid, olanzapin, risperidon), ha zavaró extrapiramidális tünetek vannak, vagy a tünetek nem javulnak
  - ▶ – clozapin *agranulocytosis-t* képes okozni, de különösen hatékony a negatív tünetekkel szemben.
- ▶ **Egyéb indikációk: hányinger/hányás, csuklás, műtét előtti premedikáció, tic, Tourette szindróma, Huntington chorea**

Tic (1:13-) (complex 4:15-) (vocal 6:58-) (complex vocal 8:45-)



# Antiparkinson szerek

A black and white portrait of James Parkinson, a man with a full, dark beard and mustache, wearing a dark coat over a white shirt and a dark cravat. The portrait is set against a light, textured background.

1817-ben jelent meg *James Parkinson* „An Esssay on the Shaking Palsy” című munkája, amely a Parkinson-kór első tudományos leírása. Parkinson „paralysis agitans”-nak nevezte el a kórképet, amelyet aztán a híres francia neurológus, Charcot, Parkinson-kórnak nevez el felfedezőjéről.

# Extrapyramidalis mozgás zavarok

```
graph TD; A[Extrapyramidalis mozgás zavarok] --> B[akinetikus/hypokinetikus rigid tünetegyüttesek]; A --> C[hyperkinetikus rigid tünetegyüttesek];
```

akinetikus/hypokinetikus rigid tünetegyüttesek

Parkinson kór

hyperkinetikus rigid tünetegyüttesek

chorea, tic, athetosis, ballismus

## Parkinsonizmus:

### ■ Okok:

- nigrostriatalis dopaminerg pálya dopamin-hiánya → felborult dopamin/ACh egyensúly
- GABAerg neuronok kontrollálatlan működése (c.striatum → substantia nigra, globus pallidus, cortex)
- háttér:
  - exogén:
    - MPTP (neurotoxin) szennyeződés egy petidin-analógban → MAO-B → MPP<sup>+</sup> (dopaminerg neuronok szelektív károsodás) → új korszak a terápiában, MAO inhibitorok szerepe
    - szerek: dopamin receptor antagonisták (antipszichotikumok szerek-butirofenon/fenotiazin), reszerpin (dopamin raktárokat kiüríti)
    - Sérülés, vírusos encephalitis, szén-monoxid mérgezés
  - endogén:
    - tumor, anyagcserezavar, stroke, gyulladás, keringési zavar, oxigénhiány
    - LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2),  $\alpha$ -synuclein nevű fehérjék mutációja

# Parkinson-kór

## Tünetek:

### ■ Károsodott mozgástevékenység

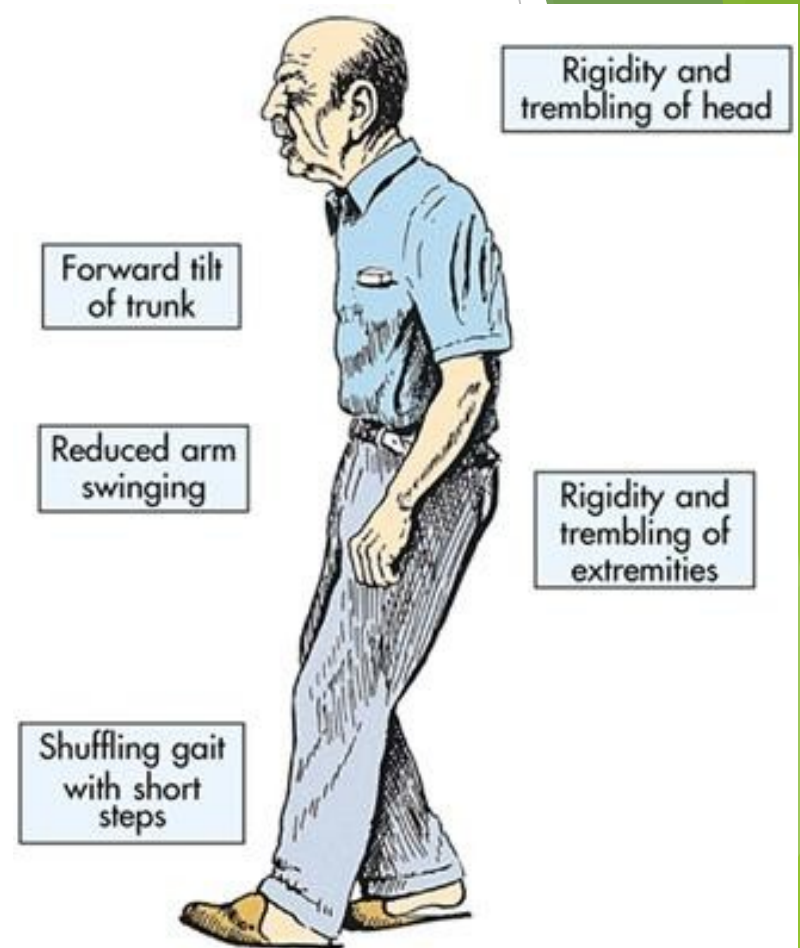
- ☐ hypo/bradykinesia
  - elindulási hezitáció, lefagyás
  - írógörcs (mögigrafiya)
- ☐ merevség (rigor)
- ☐ remegés (tremor)

### ■ károsodott kognitív funkciók

- ☐ meglassult gondolkodás
- ☐ elbutulás (dementia)
- ☐ beszédzavar (aphasia)

### ■ vegetatív tünetek

- ☐ nyálfolyás
- ☐ székrekedés
- ☐ alacsony vérnyomás



## Parkinson-kór jellemző tünetei (1:08-1:34), (2:25-3:20)





# Parkinson kór

## Farmakológiai lehetőségek

1. dopamin pótlás:
  - ☐ levodopa
2. dopamin-R agonizmus:
  - ☐ bromocriptin
  - ☐ pergolid
  - ☐ pramipexol - ropinirol
  - ☐ apomorphin
  - ☐ rotigotin
3. MAO/COMT gátlás:
  - ☐ selegilin
  - ☐ tolcapon/entacapon
4. acetilkolin gátló szerek:
  - ☐ benztropin mezilát
  - ☐ biperiden

# Dopamin pótlás

## ■ levodopa (Dopaflex®)

- dopamin szintézis előanyaga
- az aktív forma a KIR-ben DOPA-dekarboxiláz által képződik
- gyorsan felszívódik a vékonybélből
- fél-életidő: 1-3 óra
- a levodopa 3%-a jut csak be a KIR-be (first pass metab., perifériás dekarboxiláz)
- perifériás DOPA-dekarboxiláz gátló

- carbidopa
- benserazid

### □ mellékhatások:

- hányinger, hányás (area postrema  $D_2R$  agonizmus)
- szívritmuszavarok (tachycardia, VES), vérnyomáscsökkenés
- mozgászavarok (choreoathetosis)
- hallucinációk, rémálmok, eufória (terápia: clozapin)
- ingadozások a gyógyszerhatásban, feltehetően a gyx plazmaszintjének ingadozása miatt
  - "end of dose" akinesia/"wear off" jelenség = gyx hatás lecseng reggelre → megoldás: retard készítmények
  - "on/off" jelenség (független a dózisok időzítésétől) = hirtelen nincs hatás (akinesia), aztán visszajön; on-periódus alatt javul a mobilitás, de elmezavar jelentkezhet

### □ klinikai alkalmazás

- levodopa (100 mg) + carbidopa/benserazid – Sinement®/Madopar®
- levodopa+carbidopa+COMT gátló (entacapone) (lásd későbbi dia)
- tolerancia 3-4 éven belül
- fokozatos elhagyás! (hirtelen felfüggesztés akinetikus állapotot hozhat létre)

### □ Ellenjavallat:

- pszichotikus betegek
- MAO-A gátlót szedő betegek



Duodopa intestinális gél  
levodopa + carbidopa



# Dopamin Receptor agonisták

## ■ bromokriptin

- ergot-alkaloid származék
- D<sub>2</sub>R agonista
- mellékhatás: hányinger, hányás
- indikáció: akinetikus krízis, hyperprolactinaemia
- terápiás dózis: 7,5 - 30 mg



## ■ pergolid

- ergot-alkaloid származék
- D<sub>1</sub>R és D<sub>2</sub>R
- hatékonyabb, mint a bromocriptin (kombinációs terápiára/refrakter esetekben)
- mellékhatás: szívbillentyű rendellenesség, szívritmuszavarok

## ■ pramipexol, ropinirol

- D<sub>3</sub>R agonista (nem ergot-alkaloid származék)
- monoterápia – első vonalbeli szer a korai Parkinson-kór kezelésében
- levodopa fluktuáció esetén alternatíva



## ■ apomorfin

- D<sub>2</sub>R agonista
- „off jelenség” átmeneti kezelésére, akinetikus krízis
- mellékhatások: hányinger, mozgászavarok, álmoság
- dózis: 3-6 mg / max. 10 mg szubkután



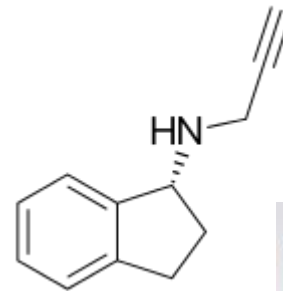
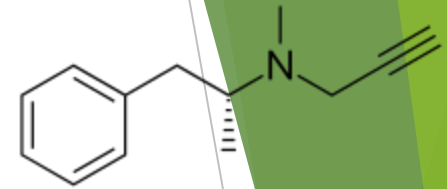
## ■ rotigotin

- dermális tapasz
- Parkinson kór korai kezelésére



# MAO gátlók

- selegilin (Deprenyl®)
  - MAO-B irreverzibilis bénítója  
(nagyobb dózisokban: MAO-A is)
  - kiegészítő terápiára
    - levodopa hatása megnyúlik/dózisa csökkenthető
    - csökkenti az „on/off”, „end of dose” jelenségeket
  - terápiás dózis: 2x5mg/nap
  - mellékhatás: álmatlanság
- rasagilin
  - potensebb szer (1mg/nap)
  - ellenjavallat: SSRI, triciklikus antidepresszánsok  
→ szerotonin szindrómát okoznak

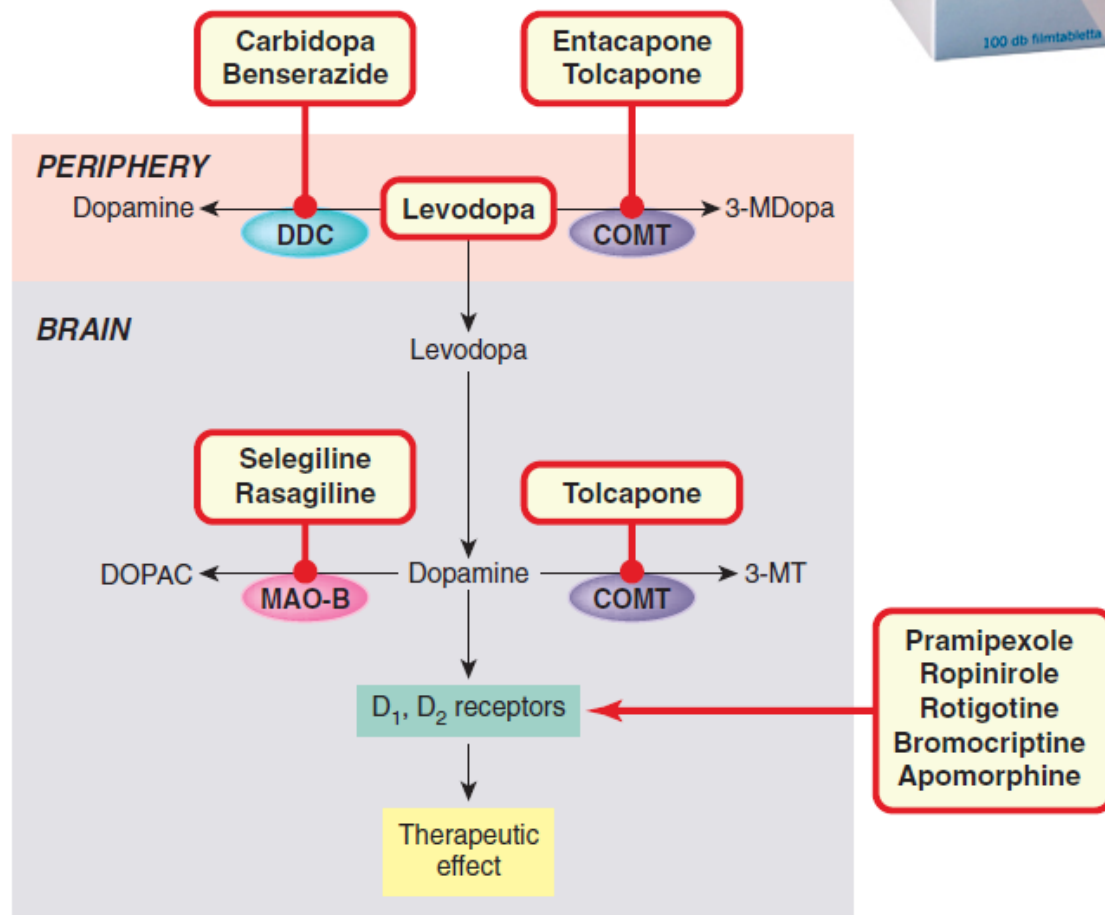


# COMT gátlás

- COMT kompenzatórikus aktiváció jelentkezik DOPA dekarboxiláz gátlás miatt (lásd ábra)
  - 3-O-Metil-Dopa szintje nő, verseng a levodopával a transzporterekért (intesztinális mucosában és véragyagtban)

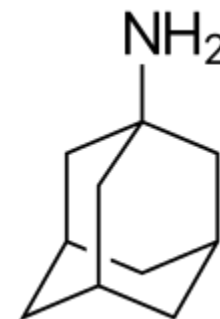
- tolcapon, entacapon

- szelektív COMT gátlók
- gyorsan felszívódnak
- féléletidő: 2 óra
- terápia:
  - csökkenti levodopa dózist
- mellékhatás:
  - növeli az „on” periódust
  - hasi fájdalom
  - mozgászavarok
  - hasmenés
  - hepatotoxicitás (tolcapon)
- terápiás dózis:
  - entacapon 3x200mg/nap
  - tolcapon 5x100 mg/nap



# Amantadin (Viregyt<sup>®</sup>, PK-Merz<sup>®</sup>)

- antivirális szer
- farmakodinámiás hatások:
  - ☐ elősegíti a dopamin szintézisét, felszabadulását
  - ☐ antagonistája az  $\alpha_{2A}R \rightarrow$  dopaminerg funkcióját erősíti
  - ☐ gátolja az NMDA-rec (glutamát)
  - ☐ Anticholinerg tulajdonságú
- terápiás felhasználás:
  - ☐ akut alkalmazás
  - ☐ jótékony hatás merrevség, remegés, mozgáshiány ellen
  - ☐ 2x100mg/nap p.o.
- mellékhatások:
  - ☐ depresszió, ingerlékenység, álmatlanság, motoros izgatottság (agitatio), zavartság
  - ☐ akut toxikus pszichózis
- ellenjavallat:
  - ☐ görcsrohamok
  - ☐ szívelégtelenség





# Ach gátló szerek

## ■ központi támadáspontú antimuszkarin szerek

- ☐ benztropin mezilát
- ☐ biperiden
- ☐ orphenadrin
- ☐ procyclidin
- ☐ trihexyphenidyl



## ■ hatámechanizmus

- ☐ antimuszkarin hatás  
(M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> receptor-gátlás)

## ■ mellékhatások:

- ☐ tachycardia
- ☐ mydriasis
- ☐ száraz száj/bőr
- ☐ székrekedés
- ☐ motoros izgatottság (agitatio), agresszió

