

# ANTIPSIHOTICI I LITIJ

# SHIZOFRENIJA

- Shizofrenija – poremećaj mišljenja, afekta, deluzije, halucinacije
- Pogađa 1% populacije
- Pogađa mlađe ljude, (adolescencija ili mlađa dob) uzrokuje nesposobnost
- Česte remisije i relapsi bolesti, može biti progresivna ili kronična
- Naslijeđe bitan faktor
- Čimbenici okoline – virusne infekcije i visoki RR majke u trudnoći

# Klinička obilježja

## POZITIVNI SIMPTOMI

- Iluzije – paranoje
- Halucinacije (slušne)
- Poremećaj mišljenja
- Poremećaji ponašanja – stereotipno, agresivno ponašanje

## NEGATIVNI SIMPTOMI

- Povlačenje iz socijalnog kontakta
- Odsutnost emocija
- Poremećaj selektivne pažnje, deficit kognitivnih funkcija, anksioznost, depresija

# DOPAMINSKA TEORIJA

- Carlssen - lijekovi (Ldopa, amfetamin, apomorfin, bromokriptin) pojačavaju DA aktivnost provociraju ili pogoršavaju shizofreniju
- Većina antipsihotika blokira D2 receptore
- DA receptori postmortem u neliječenih bolesnika povećani
- Positronska tomografija povećana gustoća DA receptora u liječenih i neliječenih u odnosu na zdravu kontrolu
- Povećano otpuštanje dopamina uzrokovano amfetaminom
- Uspješno liječeni shizofreničari - smanjenje VMA u likvoru, urinu i plazmi

# NEUROKEMIJSKE TEORIJE

## Dokazi protiv dopaminske teorije:

- većina bolesnika samo djelomično reagira
- važnost drugih (5HT<sub>2</sub>) receptora i DA podtipova receptora
- neke studije pokazuju bolju korelaciju alfa adrenergičke blokade nego DA blokade s uspjehom u liječenju

# SEROTONINSKA TEORIJA

- Disfunkcija serotoninskog sustava – LSD
- Antipsihotici blokiraju i 5HT receptore
- Serotonin - modulator
- Noradrenalin

# GLUTAMATNA TEORIJA

- Antagonisti glutamatnih NMDA receptora (KETAMIN, FENCIKLIDIN, DIZOCILPIN) uzrokuju halucinacije, poremećaje mišljenja
- Smanjena koncentracija glutamata i glutamatnih receptora kod shizofrenije

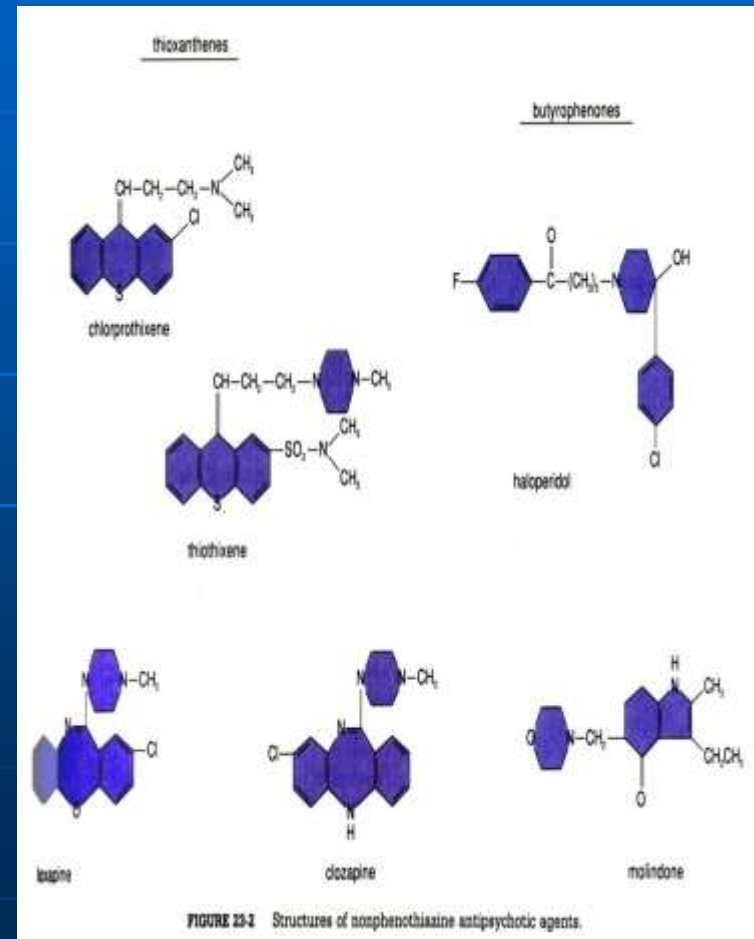
# POVIJEST LIJEČENJA

- 1845. Moreau - intoksikacija hašišom kao model za izazivanje ludila
- 1874. Freud - uporaba kokaina kao potencijalnog psihofarmaka
- 1933. Uvodi se elektrokonvulzivna terapija
- 1934. Amfetamin - model za izazivanje psihoza
- 1949. Prvu uporaba Li u terapiji psihoze
- Moderna farmakoterapija započinje 1953. sintezom klorpromazina u Francuskoj



# ANTIPSIHOTICI

- **Klasični ili tipični antipsihotici**
  - Fenotiazijni – alifatski (klorpromazin), piperidinski (tioridazin) i piperazinski spojevi (perfenazin)
  - Tioksantini - tioksanten
  - Butirfenoni - haloperidol
- **Novi ili atipični antipsihotici** – klozapin, olanzapin, risperidon, sulpirid
- Osnovna razlika – noviji imaju manje nuspojava



# STARI vs ATIPičNI ANSTIPSIHOTICI

**Table 29–1.** Antipsychotic drugs: Relation of chemical structure to potency and toxicities.

Chemical Class	Drug	Clinical Potency	Extrapyramidal Toxicity	Sedative Action	Hypotensive Actions
Phenothiazines Aliphatic	Chlorpromazine	Low	Medium	High	High
Piperazine	Fluphenazine	High	High	Low	Very low
Thioxanthene	Thiothixene	High	Medium	Medium	Medium
Butyrophenone	Haloperidol	High	Very high	Low	Very low
Dibenzodiazepine	Clozapine	Medium	Very low	Low	Medium
Benzisoxazole	Risperidone	High	Low <sup>1</sup>	Low	Low
Thienobenzodiazepine	Olanzapine	High	Very low	Medium	Very low
Fluorophenylindole	Sertindole	High	Very low	Very low	Very low

<sup>1</sup>At dosages below 8 mg/d.

# Farmakokinetika

- Peroralna, parenteralna primjena, 1-2 x dnevno
- Nepravilna i nepotpuna apsorpcija
- Značajan prvi prolazak kroz jetru
- Liposolubilni
- Veliki volumen raspodjele
- Poluvijek eliminacije od 15-30 sati
- Nepridržavanje terapije
- Depo preparati – esterifikacija sa heptanoičnom ili dekanoičnom kiselinom

# ANTIPSIHOTICI

- D1-tip receptora – D1 i D5
- D2-tip receptora – D2,D3,D4
- Terapijski učinak se postiže blokadom D2 receptora
- Blokada 30-60% receptora – za učinak
- Stariji antipsihotici djeluju na D2 jače nego na D1
- SULPIRID– djeluju samo na D2
- KLOZAPIN– D1,D2, 5HT2a

# ANTIPSIHOTICI

- Blokada D2, alfa, muskarinskih, histaminskih i 5-HT2 receptora
- Mezo limbčki-mezokortikalni put – ponašanje i psihoza
- Nigrostrijatalnim neuronima - koordinacija i pokreti
- Tuberoinfundibularni – endokrine nuspojave
- Medulo-periventrikularni – poremećaji uzimanja hrane
- Inertohipotalamički



# ANTIPSIHOTICI

klorpromazin:  $\alpha_1 = 5\text{-HT}_{2A} > D_2 > D_1$

haloperidol:  $D_2 > \alpha_1 > D_4 > 5\text{-HT}_{2A} > D_1 > H_1$

klozapin:  $D_4 = \alpha_1 > 5\text{-HT}_{2A} > D_2 = D_1$

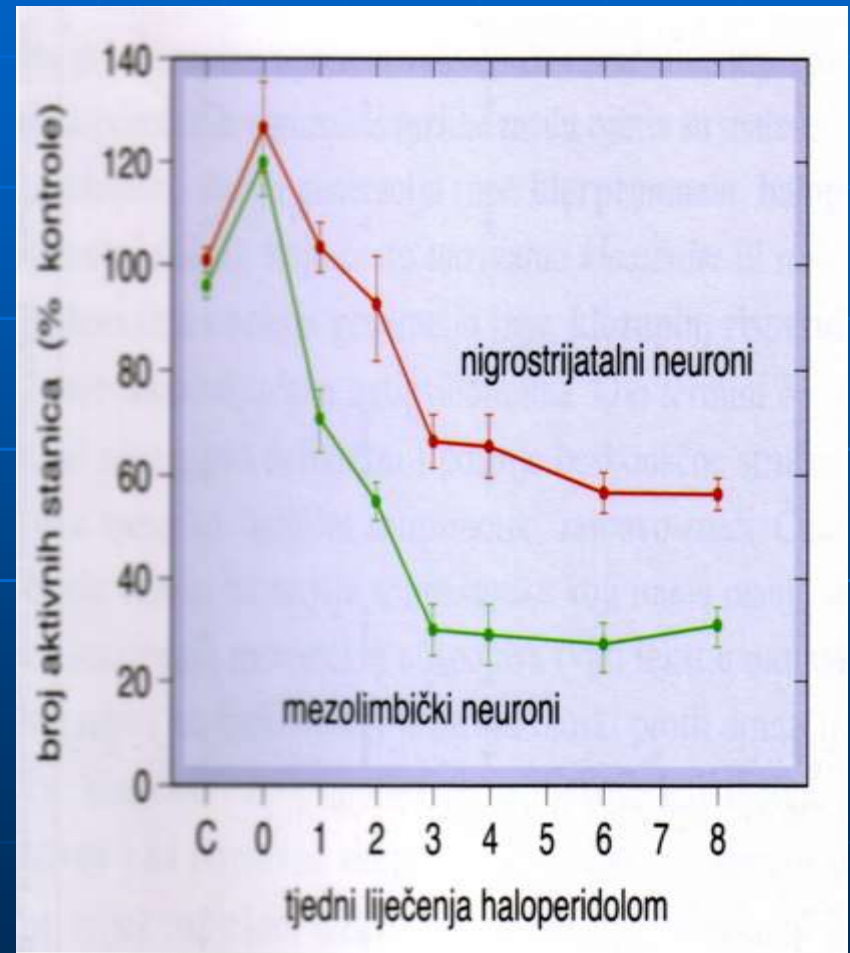
olanzapin:  $5\text{-HT}_{2A} > H_1 > D_4 > D_2 > \alpha_1 > D_1$

aripiprazol:  $D_2 = 5\text{-HT}_{2A} > D_4 > \alpha_1 = H_1 \gg D_1$

kvetiapin:  $H_1 > \alpha_1 > M_{1,2} > D_2 > 5\text{-HT}_{2A}$

# ANTIPSIHOTICI

- Nigrostrijalna blokada – nuspojave – 80% receptora
- Za učinak je potrebno nekoliko tjedana
  - Proliferacija dopaminskih receptora
  - Preosjetljivost na dopamin



# FARMAKOLOŠKI UČINCI

- Redukcija spontane motoričke aktivnosti – *katalepsija*
- Inhibicija lokomotorne hiperaktivnosti
- Redukcija socijalne interakcije
- Izazivaju apatiju i reduciraju inicijativu
- Sedativni učinak, gubitak emocija, slabi odgovor na vanjske podražaje
- Antiemetiski učinak



# ANTIPSIHOTICI

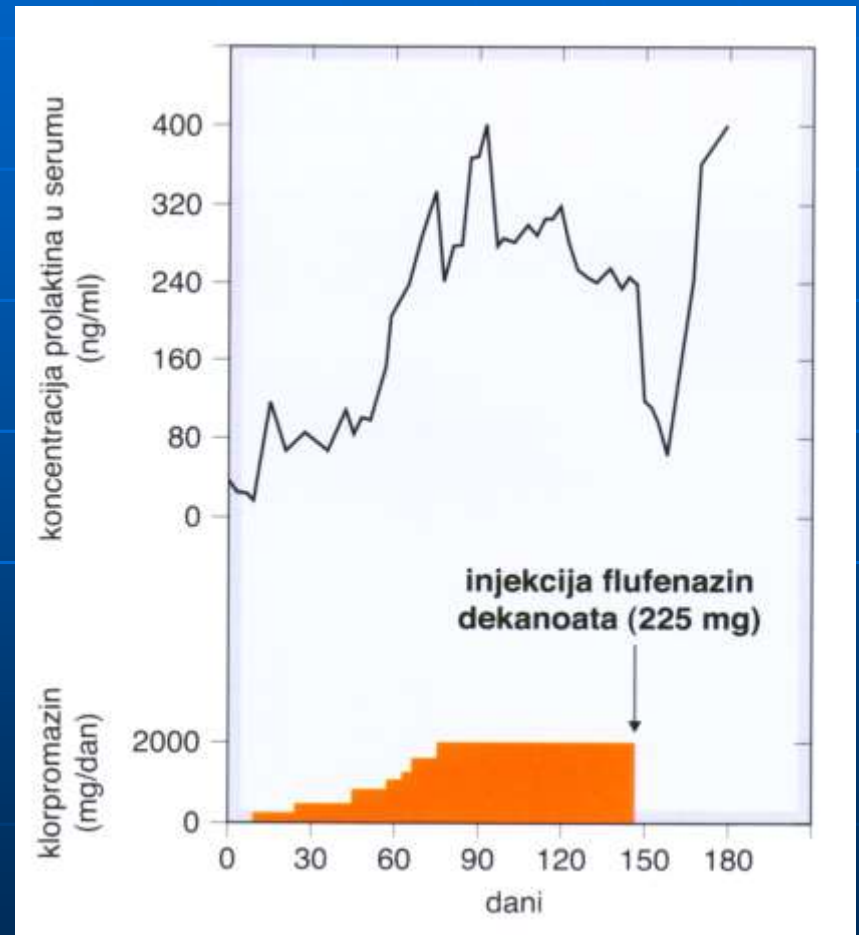
## ■ NUSPOJAVE

### ■ Ekstrapiramidni poremećaji

- **Parkinsonizam (rigor, tremor, bradikinezija), diskinezija, akatizija, akutne distone reakcije** – spazmi mišića, plaženje jezika, tortikolis – javljaju se rano, posljedica su blokade DNS puta – reduciraju ih antimuskarinski lijekovi
- **Tardivna diskinezija** – nevoljni pokreti lica, jezika, trupa, udova – javljaju se nakon mjeseci ili godina uzimanja antipsihotika, ireverzibilne su, uzroci su porast broja D2 receptora ili ekscitotoksičnosti, novi antipsihotici uzrokuju manje nuspojava

# ANTIPSIHOTICI

- NUSPOJAVE
- Endokrine nuspojave
  - Hiperprolaktinemija – muškarci pad libida i ginekomastija, žene porast libida, amenoreja, galaktoreja (inhibicija prolaktina, pojačana perif. konverzija androgena u estrogene)



# ANTIPSIHOTICI

## ■ OSTALE NUSPOJAVE

- Sedacija – fenotiazini – blokada H1
- Zamućenje vida, povećanje očnog tlaka, suhoća usta, konstipacija, retencija urina – blokada muskarinskih receptora
- Ortostatska hipotenzija – blokada alfa receptora
- Promjene QT intervala, kardiotoksičnost (klozapin, tiorizadin, ziprasidon)
- Porast tjelesne mase – antagonizam sa 5HT (ziprasidon najmanje), hiperglikemije
- Idiosinkratske reakcije – agranulocitoza (klozapin), leukopenija, žutica (klorpromazin), urtikarija, **maligna hipertermija**
- Intoksikacija

# Klinička primjena antipsihotika

- Shizofrenija
- Maničko - depresivne psihoze i shizoafektivni poremećaji
- Alzheimerova demencija, Huntingtonova bolest
- Antiemetski učinak (CNS i želudac blokada DA)
- Fenotijazini kraćih lanaca za pruritus (blokada H1 receptora)
- Butirofenon droperidol u kombinaciji s opioidima, fentanilom za neuroleptanesteziju (analgeziju)

# SAŽETAK

**Tablica 37.1. Karakteristike antipsihotika**

Lijek	Afinitet za receptore						Najvažnije nuspojave				Važne napomene
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	α-adr.	H <sub>1</sub>	mACh	5-HT <sub>2</sub>	EP	Sed.	Hip.	Ostale	
<b>Klasični</b>											
klorpromazin	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	hiperprolaktinemija (ginekomastija) hipotermija antikolinergični učinci reakcije preosjetljivosti opstruktivna žutica	fenotiazin <b>flufenazin</b> i <b>trifluoperazin</b> su slični, ali: ● ne izazivaju žuticu ● manje izazivaju hipotenziju ● više EP flufenazin je dostupan u obliku depo preparata
tioridazin	+	++	+++	+	++	++	+	++	++	kao klorpromazin, ali ne izaziva žuticu	fenotiazin prvi lijek s manjom sklonošću da izaziva EP
haloperidol	+	+++	++	-	±	+	+++	-	++	kao klorpromazin, ali ne izaziva žuticu manje antikolinergičnih nuspojava	butirofenon često korišten antipsihotik jaka sklonost da izaziva EP
flupentiksol	++	+++	++	++	-	+++	++	+	+	hiperprolaktinemija (ginekomastija) nemir	sličan je <b>klopentiksol</b> postoji i kao depo pripravak
<b>Atipični</b>											
sulpirid	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	hiperprolaktinemija (ginekomastija)	benzamid, selektivni D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> antagonist manje EP nego kod haloperidola slabo se apsorbira slični su <b>remokspriid</b> i <b>pimozid</b> (dugodjelujući)
klozapin	++	++	++	++	++	+++	-	++	+	rizik od agranulocitoze (~1%): potrebno je redovito praćenje krvne slike epileptični napadaj sedacija salivacija antikolinergične nuspojave porast tjelesne mase	dibenzodiazepin potentni antagonist D <sub>4</sub> -receptora nema EP učinkovit u pacijenata "rezistentnih na terapiju" djeluje i na negativne i na pozitivne simptome sličan je <b>olanzapin</b> , ali bez rizika od agranulocitoze
risperidon	-	++	++	++	++	+++	+	++	+	porast tjelesne mase pri velikim dozama EP hipotenzija	znatan rizik od EP-a ? djeluje na negativne simptome potentan učinak na D <sub>4</sub> -receptore
sertindol	-	++	++	-	-	+++	+	+	++	ventrikularne aritmije (preporučuju se kontrole EKG-a) porast tjelesne mase nazalna kongestija	dug poluvijek eliminacije (~3 dana) ? djeluje na negativne simptome
kvetiapin	-	+	+++	-	+	+	+	++	++	tahikardija agitacija suhoća usta porast tjelesne mase	novi tip, djeluje pretežno na α-adrenoreceptore nije dovoljno istražen

D<sub>1,2</sub>, vrste receptora za dopamin; EP, ekstrapiramidne nuspojave; Sed., sedacija; Hip., hipotenzija; adr., adrenoreceptor; mACh, muskarinski receptor za acetilolin; EKG, elektrokardiograf.



# STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

- MANIJA, MANIČNO DEPRESIVNI POREMEĆAJI – 1-3% populacije
- Višak neurotransmitora
- Litij
- Antiepileptici - karbamazepin, valproat, gabapentin, lamotrigin
- Antipsihotici

# LITIJ

- Učinkovita koncentracija 0,5 do 1,0 mmol/l
- Toksična koncentracija 1,5 mmol/l
- Oponaša ulogu natrija – prolazi kroz voltažne kanale
- Ne izbacuje se iz stanice sa Na/K crpkom
- Nakuplja se u stanicama – smanjuje depolarizaciju
- Interferencija sa stvaranjem sekundarnih glasnika
  - Inhibicija stvaranja inozitol fosfata
  - Smanjena produkcija cAMP-a
  - Inhibira glikogen sintaza kinazu 3

# LITIJ

- Peroralna primjena – soli - litij karbonat
- Eliminacija putem bubrega
- Pola doze se izluči za 12 sati – ostatak za dva tjedna
- Smanjena razina natrija u bubrezima – veća toksičnost litija
- Diuretici distalnih tubula, bubrežna insuficijencija, NSAID - povećavaju toksičnost



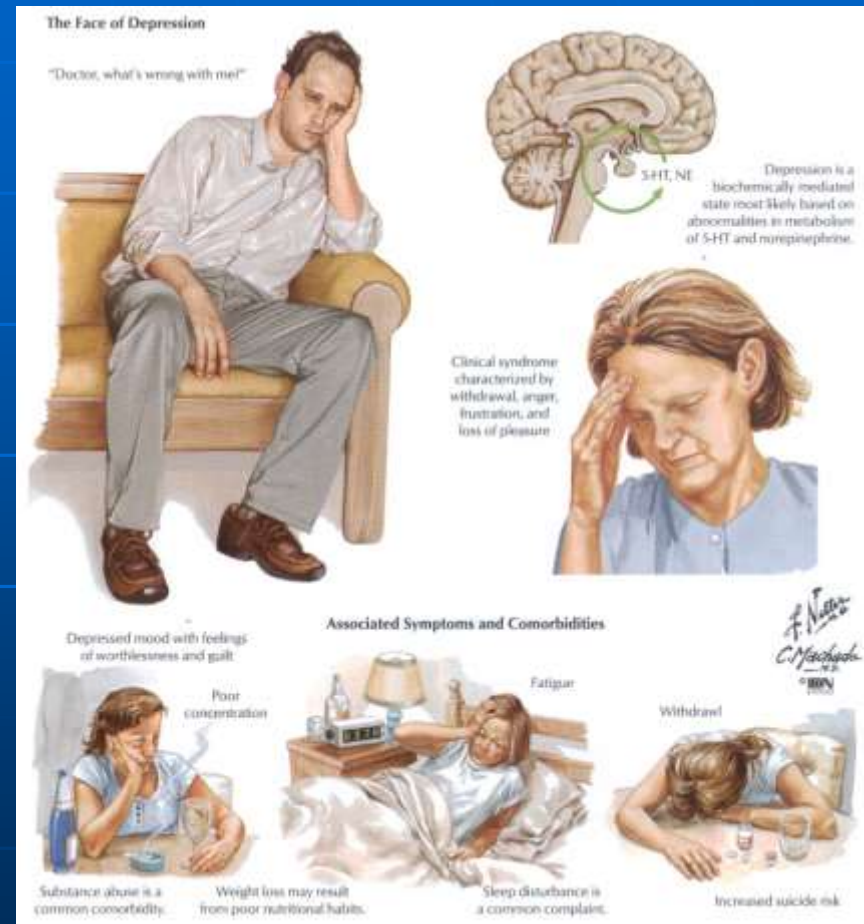
# NUSPOJAVE LITIJA

- Mučnina, povračanje, proljev
- Tremor - PROPRANOLOL
- Učinci na bubrege
  - Poliurija – inhibicija ADH
  - Retencija natrija - edemi
  - Oštećenje bubrežnih tubula
- Smanjena funkcija štitne žlijezde – hipotiroidizam
- Pretilost
- Tahibradi sindrom - kontraindikacija
- Akutna toksičnost – smetenost, smetnje motorike, konvulzije, koma, smrt

# ANTIDEPRESIVI

# DEPRESIJA

- Najčešća afektivna bolest – bolest raspoloženja i mišljenja
- Simptomi vezani za osjećaje
  - Bezvoljnost, pesimizam, neodlučnost, gubitak motivacije, osjećaj krivnje...
- Biološki simptomi
  - Nazadovanje mišljenja, gubitak libida, poremećaj spavanja i apetita...

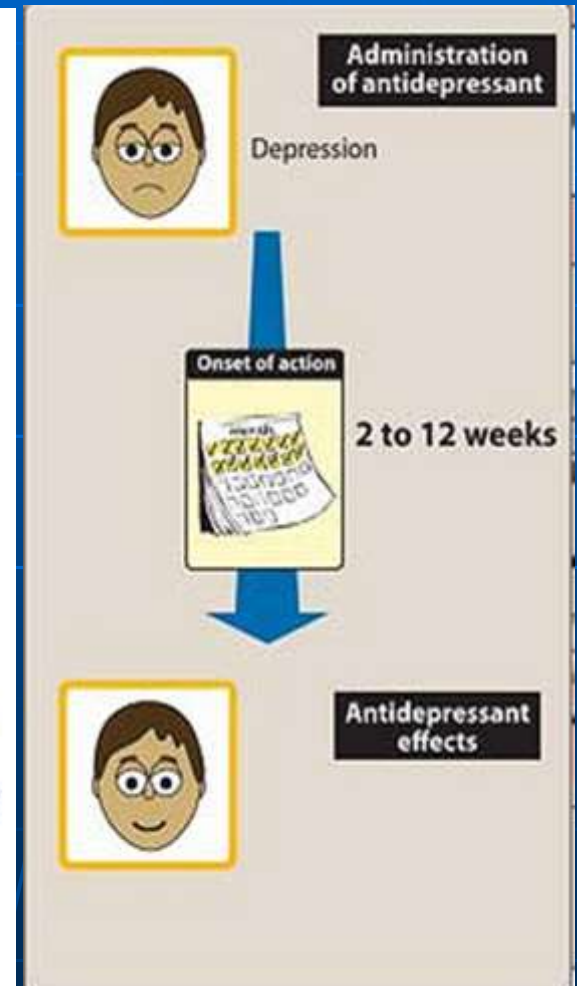
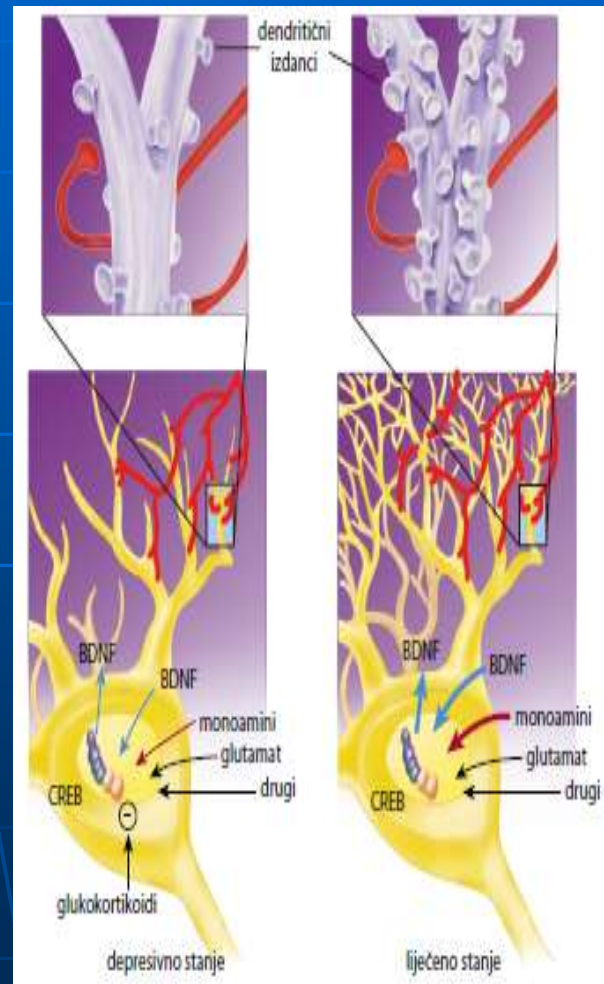


# DEPRESIJA

- Unipolarna depresija – raspoloženje u istom smjeru – obično vezana za stresne događaje
- Bipolarna depresija – depresija i manija
- Reaktivne depresije (75%) - vezana za stresne događaje
- Endogena depresija (25%) – naslijeđe

# Teorije o nastanku depresije

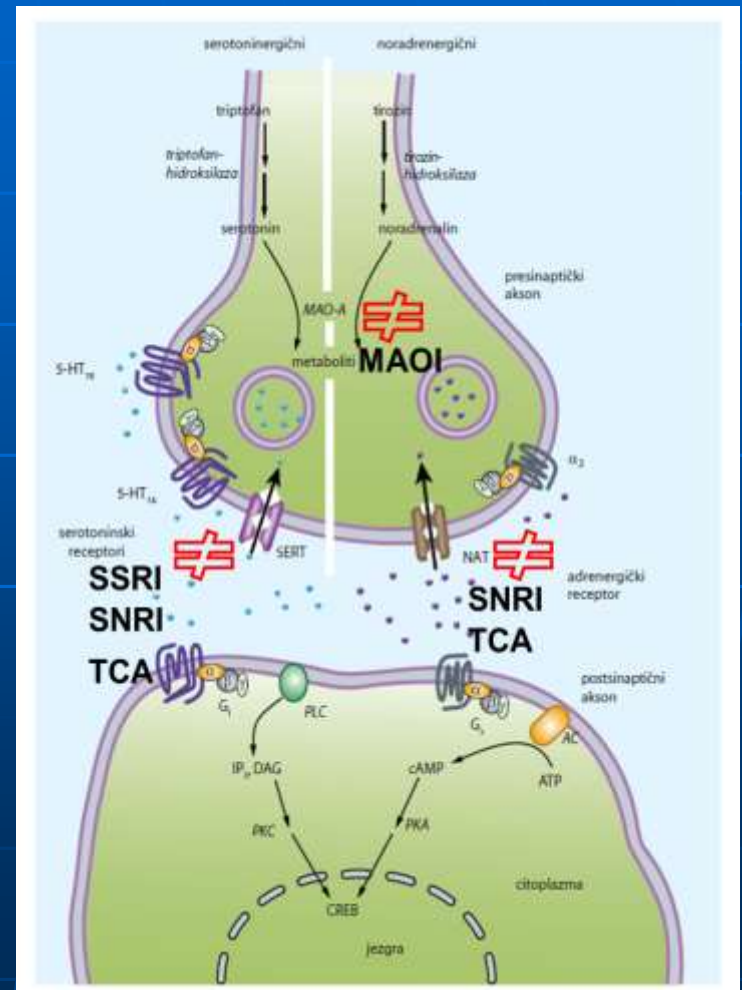
- Monoaminska teorija – monoaminski deficit
- Noradrenalin, serotonin, dopamin
- Neurotrofna hipoteza
- Biokemijska i neuroendokrina podloga – kortizol, tiroksin, estrogeni, testosteron





# ANTIDEPRESIVI

- **Selektivni inhibitori unosa serotonina** – fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
- **Inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina** – venlafaksin, duloksetin, reboksetin samo NA
- **Triciklični antidepresivi** – imipramin, amitriptilin
- **Antagonisti 5HT<sub>2</sub> receptora** – trazodon, nefazodon
- **Tetraciklički i monociklički antidepresivi** – bupropion, mirtazapin, maprotilin
- **Inhibitori MAO** – ireverzibilni (fenelzin, tranilcipromin), reverzibilni – moklobemid



# FARMAKOKINETIKA

Skupina, lijek	Oralna bioraspoloživost (%)	$t_{1/2}$ eliminacije (h)	Aktivni metabolit $t_{1/2}$ (h)	Volumen distribucije (L/kg)	Vežanje za proteine u plazmi (%)
<b>SSRI</b>					
citalopram	80	33–38	NP	15	80
escitalopram	80	27–32	NP	12–15	80
fluoksetin	70	48–72	180	12–97	95
fluvoksamin	90	14–18	14–16	25	80
paroksetin	50	20–23	NP	28–31	94
sertralin	45	22–27	62–104	20	98
<b>SNRI</b>					
duloksetin	50	12–15	NP	10–14	90
venlafaksin <sup>1</sup>	45	8–11	9–13	4–10	27
<b>Triciklički</b>					
amitriptilin	45	31–46	20–92	5–10	90
klomipramin	50	19–37	54–77	7–20	97
imipramin	40	9–24	14–62	15–30	84
<b>Antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora</b>					
nefazodon	20	2–4	NP	0,5–1	99
trazodon	95	3–6	NP	1–3	96
<b>Tetraciklički i monociklički</b>					
amoksapin	NP	7–12	5–30	0,9–1,2	90
bupropion	70	11–14	15–25	20–30	84
maprotilin	70	43–45	NP	23–27	88
mirtazapin	50	20–40	20–40	3–7	85
<b>MAOI</b>					
fenezin	NP	11	NP	NP	NP
selegilin	4	8–10	9–11	8–10	99

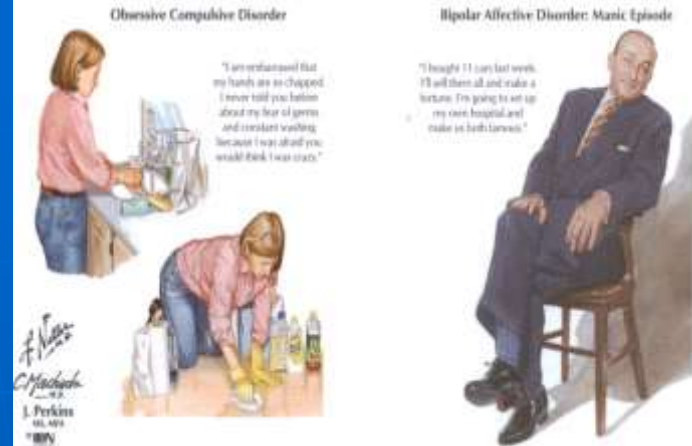
# SSRI

- Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, citalopram, sertralin
- Selektivni za serotonin, manje noradrenalin
- Manje nuspojava, sigurniji, kod umjerene depresije jednak učinak sa drugima
- Dobra apsorpcija iz PT
- Poluvijek 15-24 sata



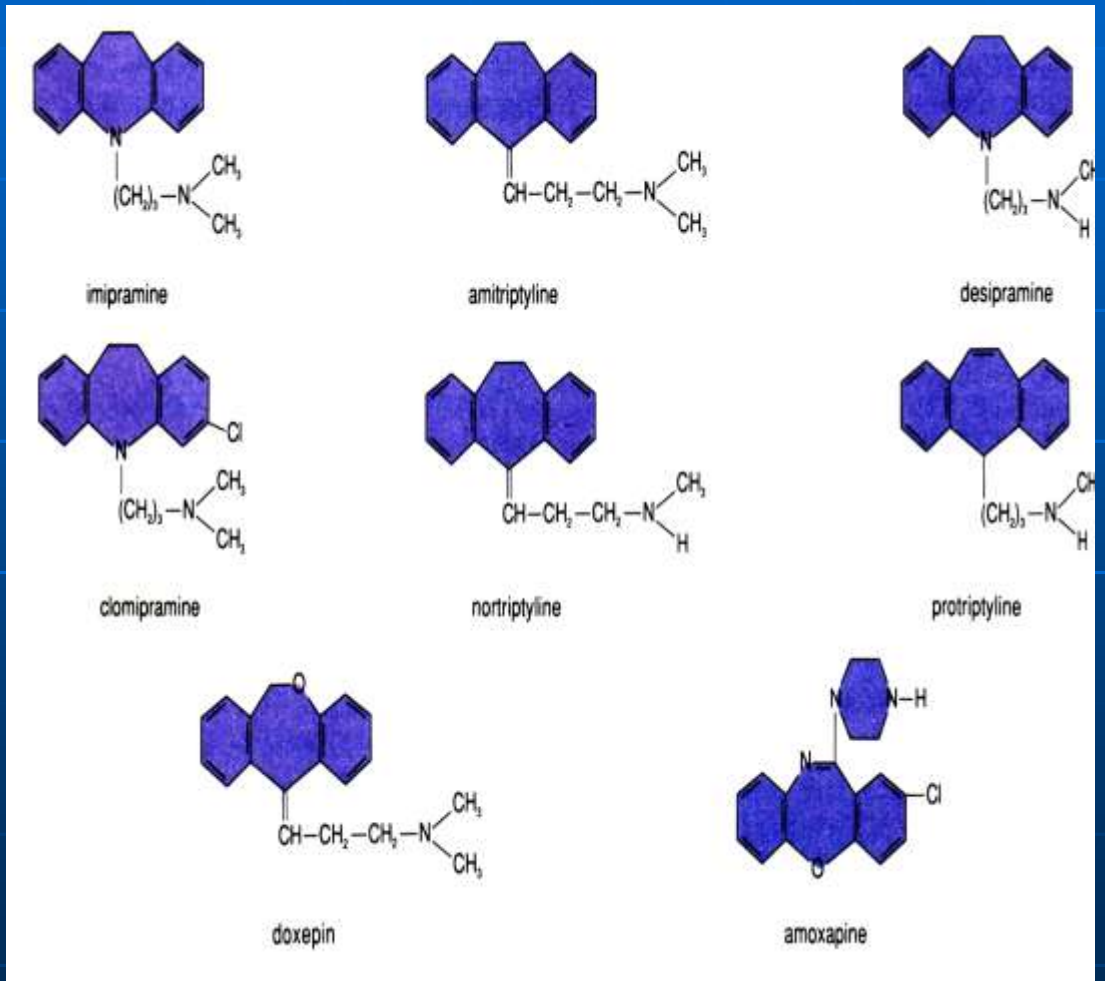
# SSRI

- **NEPOŽELJNI UČINCI SSRI**
- Mučnina, anoreksija, proljev, nesanica, gubitak libida, nemogućnost postizanja orgazma, debljanje
- Kombinacija MAO i SSRI – **serotoninski sindrom** – tremor, hipertermija, KVS kolaps
- Fluoksetin, paroksetin ne kombinirati sa TCA – inhibicija metabolizma TCA
- **INDIKACIJE**
- Depresija, anksiozni poremećaji, napadaji panike, opsesivno-kompulzivni poremećaji



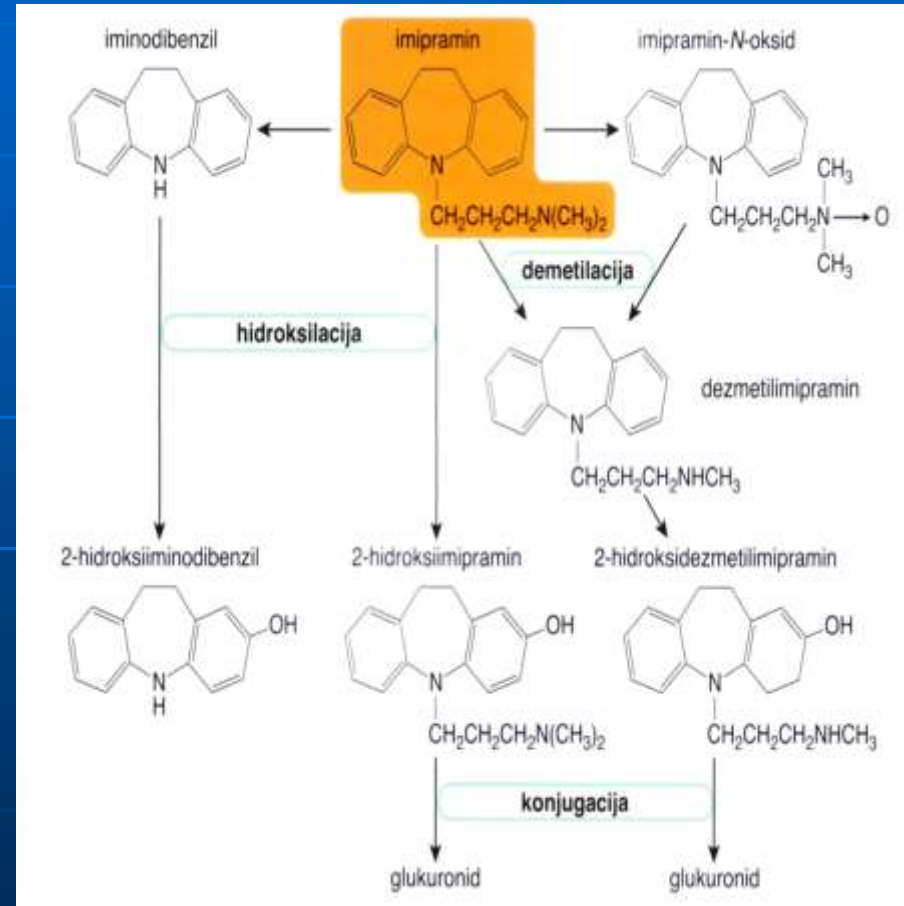
# TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

- Nisu idealni lijekovi
- Potencijalni antipsihotici



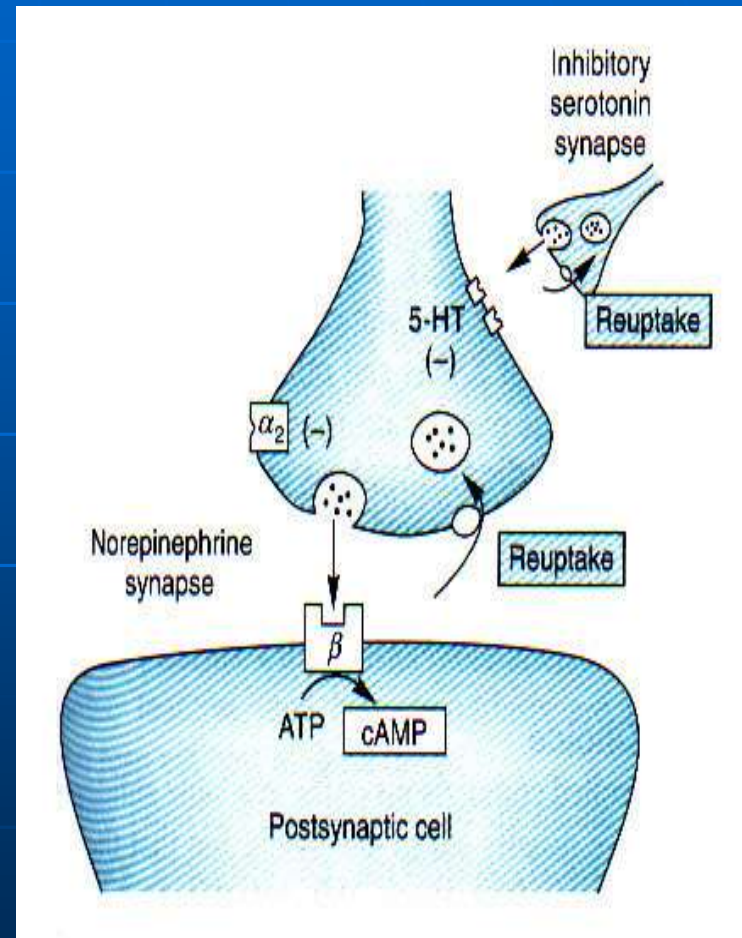
# Farmakokinetika

- Brza apsorpcija
- Jako vezanje za proteine plazme – albumine 95%
- Veliki volumen distribucije, spora eliminacija
- Metabolizam u jetri – N-demetilacija i hidroksilacija
- Produkti metabolizma su biološki aktivni
- Inaktivacija konjugacijom sa glukuronskom kis.
- Dugi poluvijek i nakupljanje



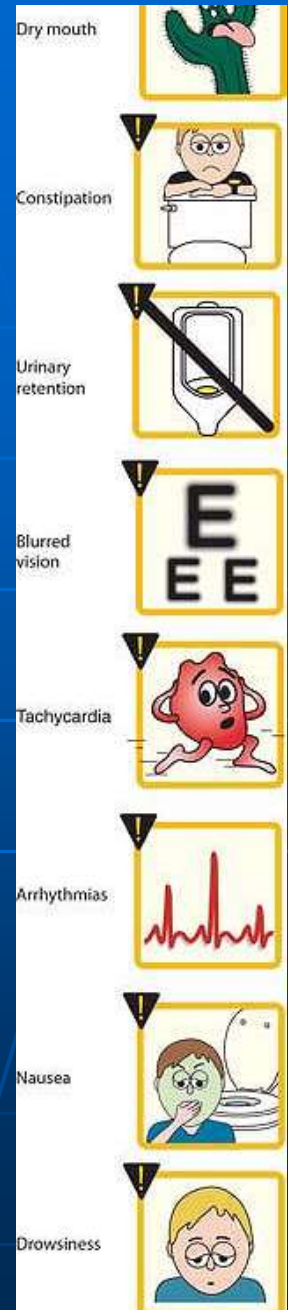
# Mehanizam djelovanja

- Kompetitivni blokatori ponovnog unosa amina
- Sinteza, pohrana i otpuštanje amina nije zahvaćeno
- Više djeluju na serotonin i noradrenalin, manje na dopamin
- Učinak na muskarinske, histaminske i serotonininske receptore - nuspojave



# Nepoželjni učinci TCA

- Sedacija, konfuzija, motorna inkordinacija – na početku primjene – s vremenom se smanjuju
- Antimuskarinski učinci
- Ventrikularne aritmije – produljuju QT interval – posljedica blokade HERG kanala – voltažni kalijevi kanali
- Ortostatska hipotenzija
- Interakcije s drugim lijekovima – jake veze sa proteinima u plazmi





# Nepoželjni učinci TCA

- Potenciraju učinak alkohola – depresija disanja
- Akutna toksičnost – SŽS, srce
- Ekscitacija, delirij, konvulzije, depresija disanja
- Ventrikularne fibrilacije
- Fizostigmin se može koristiti u liječenju

# TETRACIKLIČKI I MONOCIKLIČKI

- **Mirtazapin** – antagonist alfa2 – oslobađa NA i 5HT, antagonist 5HTi H1
- **Bupropion** - inhibira povrat i otpušta NA i D – liječenje pretilosti i odvikavanje od pušenja – sedativni učinak

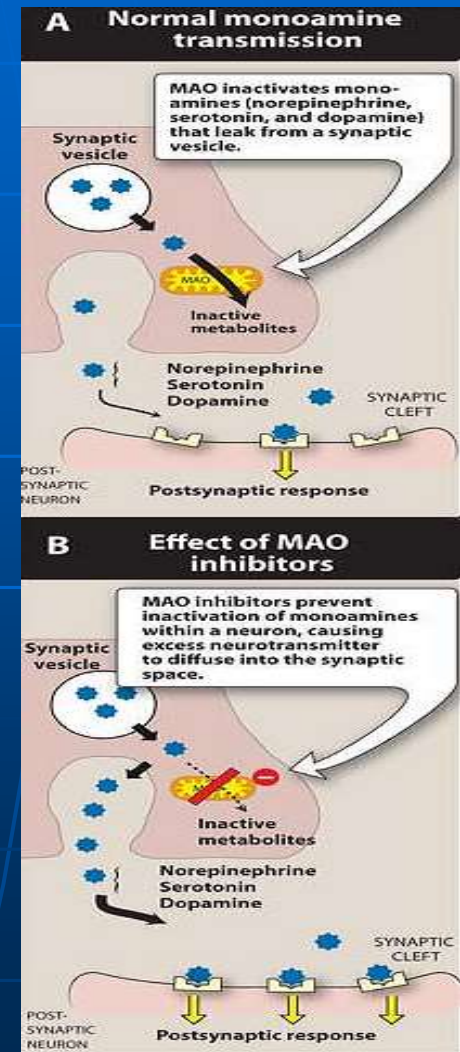
# INHIBITORI POHRANE SEROTONINA I NORADRENALINA

- **VENLAFAKSIN, DEZEVENLAFAKSIN, DULOKSETIN**  
– neselektivni – veže se za oba transportera
- Slični TCA, sigurniji i manje KVS nuspojava, manji učinak na histaminske, alfa i muskarinske receptore



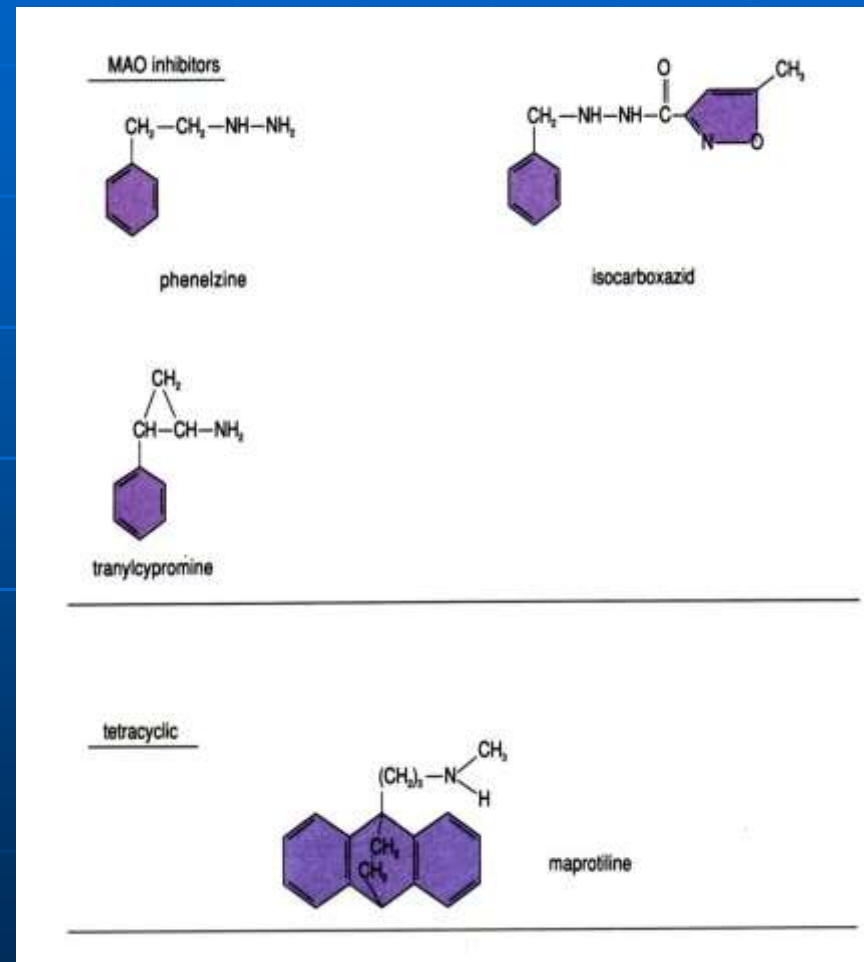
# INHIBITORI MAO

- Prvi antidepressivi – uglavnom potisnuti novijim
- Neselektivni, ireverzibilni inhibitori MAO
- MAO regulira intracelularnu koncentraciju amina
- MAO-A – preferira 5-HT
- MAO-B – preferira feniletilamin – inhibitor selegilin
- Oba oblika za supstrat imaju NA i DA
- Antidepressivni učinci vezani za MAO-A



# INHIBITORI MAO

- **IREVERZIBILNI**
  - Fenelzin,  
tranilcipromin,  
iproniazid
- REVERZIBILNI
- Moklobemid



# FARMAKOLOŠKI UČINCI MAOI

- Brzi porast - **5-HT**, noradrenalina i dopamina u mozgu
- Porast amina i na periferiji
- Porast je uglavno stanicama – ne u sinaptičkim pukotinama

# NEPOŽELJNI UČINCI MAOI

- Pad tlaka – paradoksalna učinak
- Prekomjerna stimulacija CNS-a – tremor, uzbuđenost, nesаницe, konvulzije,
- Debljanje
- Antimuskarinski učinci
- Hepatotoksičnost

# INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

- Interakcije s lijekovima i hranom
- **Cheese ili tiraminski sindrom** – hipertenzija, glavobolja, intracerebralno krvarenje
- Tiramin razgrađuje MAO
- Vino, pivo, lijekovi (simpatomimetici, TCA, SSRI) sir, salame i ostali proizvodi na bazi plijesni
- Kombinacija MAO i SSRI – **serotoninski sindrom** – tremor, hipertermija, KVS kolaps
- Petidin i MAOI – hiperpireksija, hipotenzija, koma
- Moklobemid – reverzibilna inhibicija – manje nuspojava

# Elektrokonvulzije

- Anestezija i miorelaksacija
- Učinkovita u 60-80% teških depresija
- Učinkovita kao i antidepresivi
- Transkranijalna magnetna stimulacija
- Konfuzije i gubitak pamćenja