

# ANTIPSIHOTICELE

Dr. Liana Dehelean  
UMF TIMIȘOARA

# NEUROLEPTICELE



H. Laborit

“ Mi se reproșează uneori că am inventat cămașa de forță chimică. Fără îndoială, însă cei care îmi fac acest reproș au uitat vremurile când, fiind medic de gardă în cadrul Marinei, intram cu un revolver în pavilioanele cu bolnavi agitați, însoțit de cei doi infirmieri zdrahoni, pentru că bolnavii se zbăteau în cămășile de forță, transpirând și urlând...”

H. Laborit

# CLASIFICARE

## SEDATIVE:

Clorpromazina  
Levomepromazina  
Tioridazin

## BIMODALE:

Sulpirid  
Amisulprid

Aripiprazol

## INCISIVE:

Haloperidol  
Trifluoperazin  
Flupentixol  
Flufenazina

## ATIPICE

Clozapina  
Olanzapina  
Quetiapina  
Risperidona  
Ziprasidona  
Sertindol

# ANTIPSIHOTICELE CONVENȚIONALE (NEUROLEPTICELE)

- ◉ HALOPERIDOL
- ◉ TRIFLUOPERAZIN
- ◉ FLUFENAZINĂ
- ◉ FLUPENTIXOL
- ◉ ZUCLOPENTIXOL
- ◉ TIORIDAZIN
- ◉ PERFENAZINĂ
- ◉ CLORPROMAZINĂ
- ◉ LEVOMEPRMAZINĂ

# ANTIPSIHOTICELE ATIPICE

- ◉ CLOZAPINA
- ◉ OLANZAPINA
- ◉ QUETIAPINA
- ◉ RISPERIDONA
- ◉ ZIPRASIDONA
- ◉ ARIPIPRAZOLUL
- ◉ SERTINDOLUL

# ANTIPSIHOTICELE BIMODALE

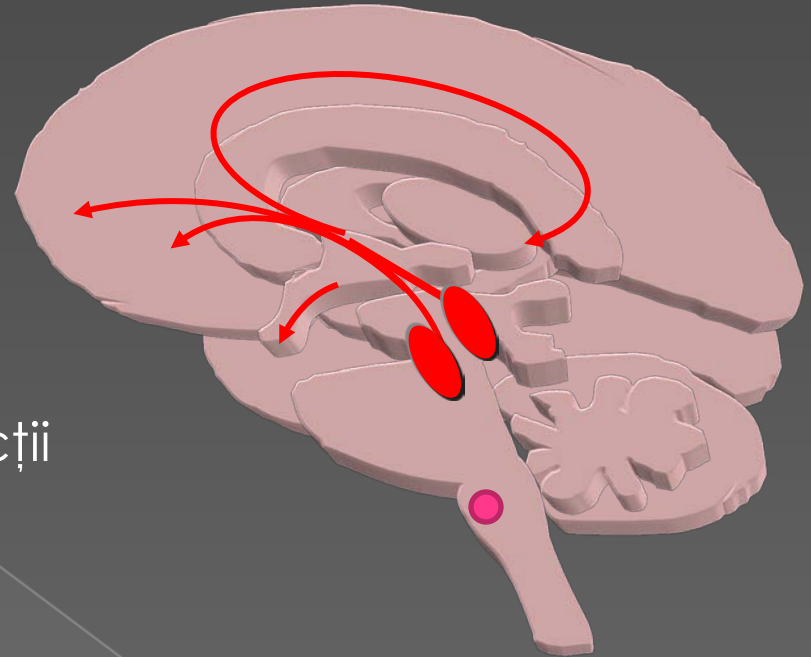
- ◉ AMISULPRIDUL
- ◉ SULPIRIDUL

# INDICAȚII

- PSIHIATRICE:
  - > Delir, halucinații
  - > Agitație psiho-motorie
  - > Simptome negative, disfuncții cognitive ?
  - > Ticuri, hemibalism

Ex: psihoze, delirium, TOC, boala Gilles de la Tourette

- NEPSIHIATRICE:
  - > Greață, vărsături
  - > Sughit incoercibil
  - > Prurit
  - > Durere (neuroleptanalgezie)

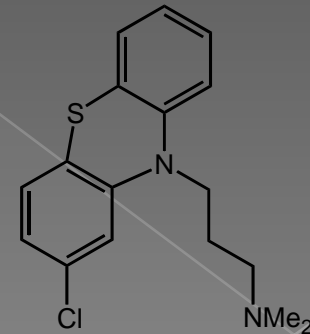


# DESCOPERIRE: clorpromazina

- 1950 – sinteza clorpromazinei de către P. Charpentier de la laboratoarele Rhone Poulenc
- 1952 – H. Laborit descrie efectul “ataractic” al clorpromazinei
- 1952 J. Delay și P. Deniker susțin eficiența clorpromazinei în controlul agitației psihotice și maniei
- 1952 clorpromazina este introdusă pe piață în Franța sub denumirea de “Largactil” - utilă în toate bolile psihice -
- 1963 – A. Carlsson arată că efectele terapeutice și unele dintre efectele secundare ale neurolepticelor se explică prin acțiunea acestor molecule pe sistemul dopaminergic



H. Laborit, J. Delay, P. Deniker



# Denumiri diverse:

- Medicamente ataraxice, cu efect ataractic (Laborit)
  - > din greacă ataraktein a menține calm, ataraktos= calm
- Neuroleptice (Delay și Deniker) - 1955
  - > Din greacă neuroleptic= a prinde nervii (efecte secundare neurologice)
- Szasz le-a numit cămăși de forță chimice, medicamente ce acționează asupra comportamentului pacienților și nu asupra bolii
- Tranchilizante majore – denumire dată de americani care nu au putut accepta să denumească un medicament după efectele sale secundare)
- Antipsihotice (Lehmann) - 1956

# Clorpromazina – paternitate disputată

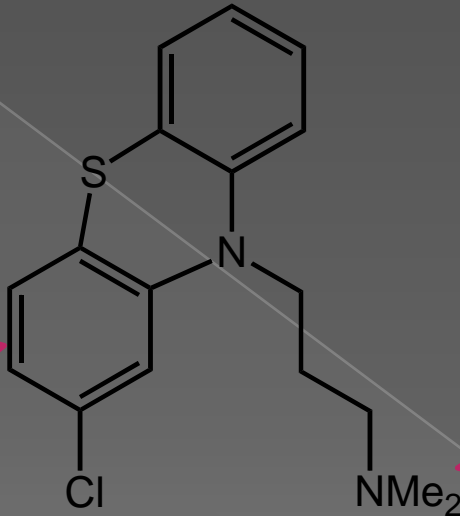
- Huguenard –anestezist pasionat de cocktailuri medicamentoase
  - > 1948 una din asistentele sale are nevoie de operație la nas și pentru anestezie i se dă să bea un cocktail de prometazină și petidină; pacienta devine relaxată și indiferentă
- Laborit
  - > află de la Huguenard de cocktail și descrie sedarea fără narcoză (indiferență fără pierderea cunoștinței)
  - > este interesat de blocarea răspunsului vegetativ și endocrin la stressul chirurgical cu modificările tensionale inerente
  - > utilizează cocktailul litic pentru sedare și stabilizarea sistemului vegetativ (simpatico și parasimpatico liză)
  - > Încearcă să stabilizeze organismul prin hibernare artificială dar răcirea artificială produce stress ea însăși, în consecință utilizează antihistaminice pentru combaterea răspunsului compensator la hipotermie

# Cercetările lui Henri Laborit

Efect simpatico- și parasimpatico – litic (blocarea receptorilor adrenergici și colinergici)

Induce hipotermie (posibil prin efect antiadrenergic periferic – vasodilatație)

Induce sedare (blocarea receptorilor histaminici H1)



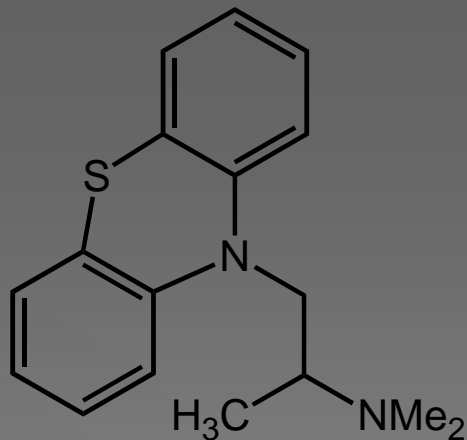
Cocktail litic: Prometazină + Clorpromazină + Petidină

Potențiază hipotermia produsă prin aplicarea pungilor de gheață (hibernarea artificială)

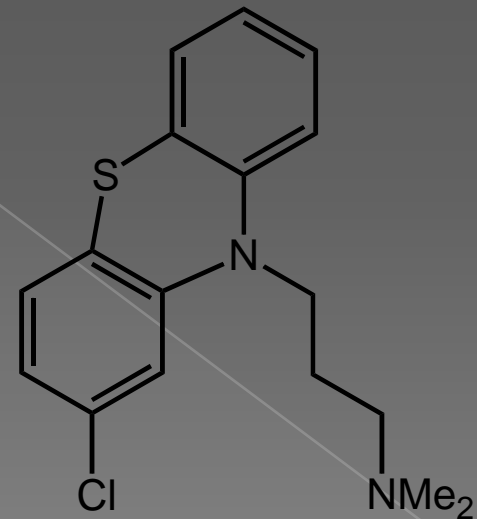
Efect ataractic (sedare fără narcoză)

# Primul antihistaminic triciclic

Laborit cere laboratoarelor Rhone Poulenc un antihistaminic mai puternic decât prometazina pentru a-l adăuga cocktailului litic, și chimiștii îi oferă promazina potențată cu clor (clorpromazina = clor + promazina)



Prometazina (romergan)



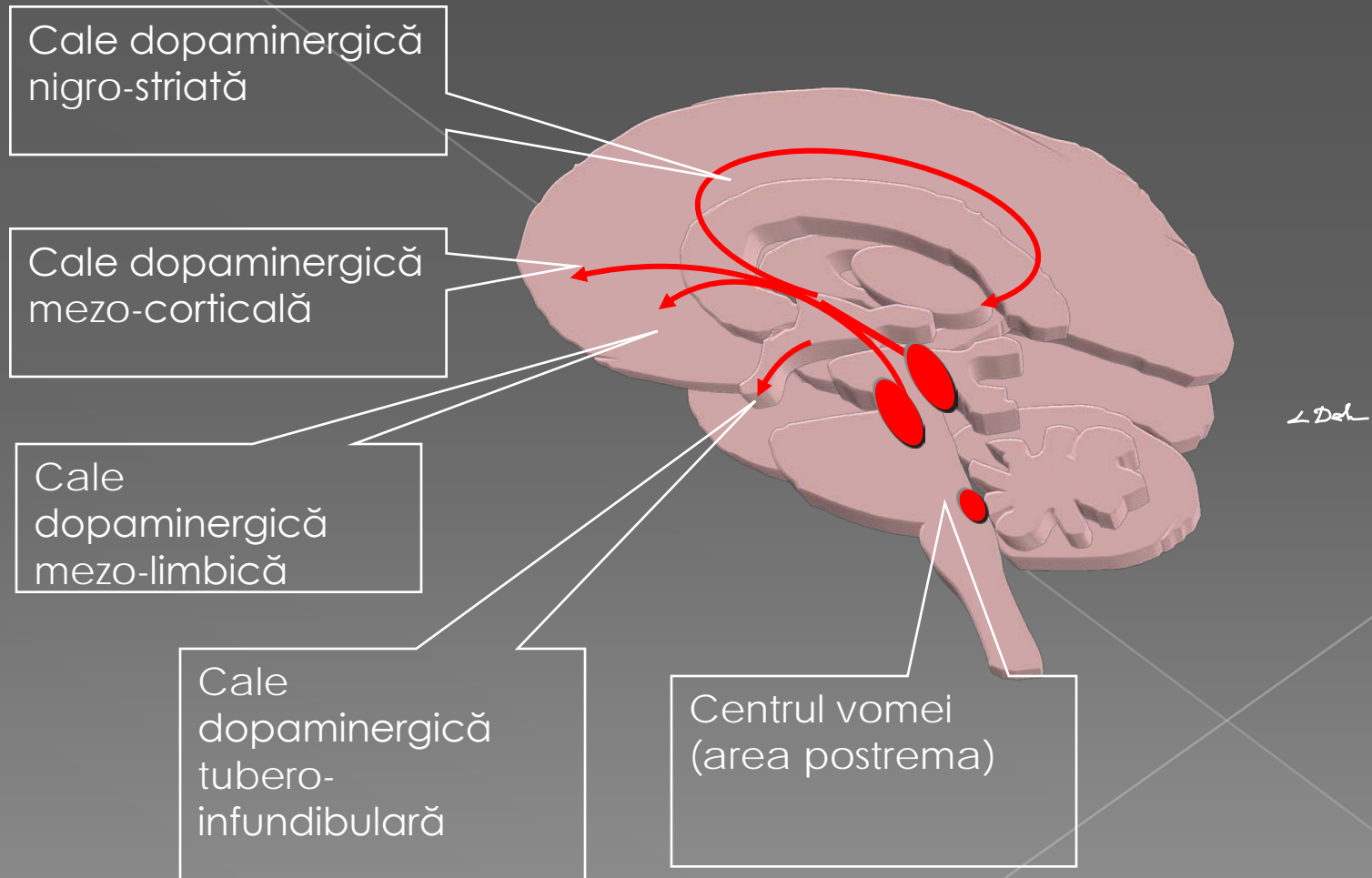
Clorpromazina

# Două domenii de utilizare pentru neuroleptice: psihiatrie și anestezie

- Laborit anunță descoperirea sa colegilor psihiatrii de la spitalul militar unde lucra dar aceștia rămân precauți
- Deniker află de la un cumnat anestezist despre clorpromazina din cocktailul litic al lui Laborit și o utilizează pe pacienții psihici fără gheața pentru hibernare și fără celelalte substanțe din cocktail
- Neuroleptanalgezie: clorpromazina a fost înlocuită de droperidol iar petidina cu fentanylul

# DOPAMINA

CĂILE DOPAMINERGICE: cu originea în aria tegmentală ventrală și substanța neagră din mezencefal



# efectele medicației neuroleptice

## CALEA NIGRO-STRIATĂ

Blocarea dopaminei generează  
SINDROM EXTRAPIRAMIDAL:

- Distonie acută
- Akatisie
- Sindrom Parkinsonian
- Diskinezie tardivă

## CALEA MEZO-CORTICALĂ:

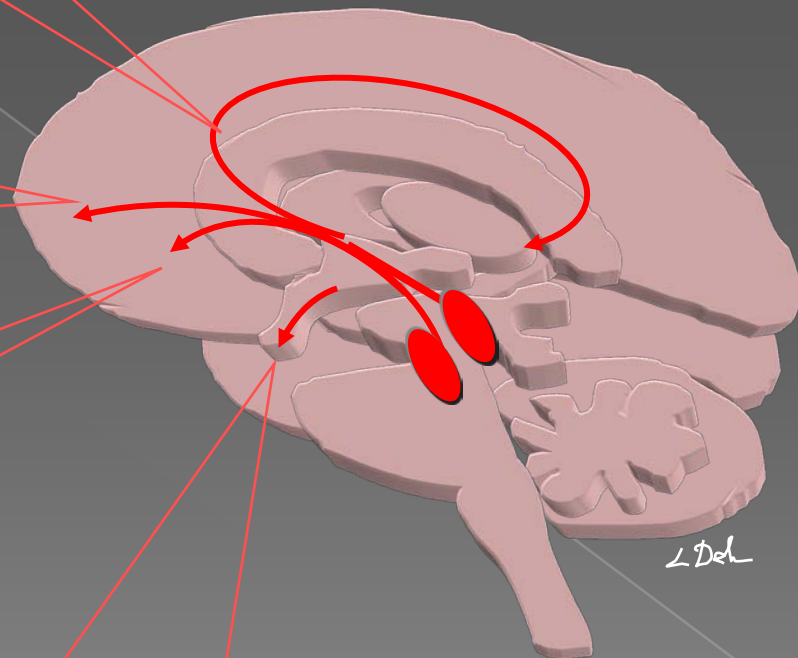
Blocarea dopaminei accentuează  
simptomele negative și deficitul  
cognitive

## CALEA MEZO-LIMBICĂ:

Blocarea dopaminei are efect  
antipsihotic

## CALEA NIGRO-INFUNDIBULARĂ

Blocarea dopaminei generează  
SINDROM AMENOREE- GALACTOREE

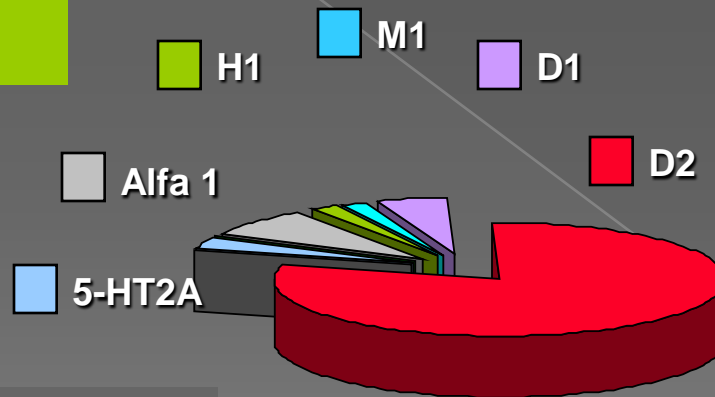


# ANTIPSIHOTICELE – efecte secundare

Efect antihistaminic H1:  
-Sedare  
-Creștere în greutate

Efect anticolinergic:  
-Uscăciunea mucoaselor  
-Retenție urinară  
-Constipație  
-Midriază

Accentuarea simptomelor negative și a deficitelor cognitive



Efect antiadrenergic alfa 1:  
-Hipotensiune ortostatică  
-Disfuncție ejaculatorie  
-Congestie nazală

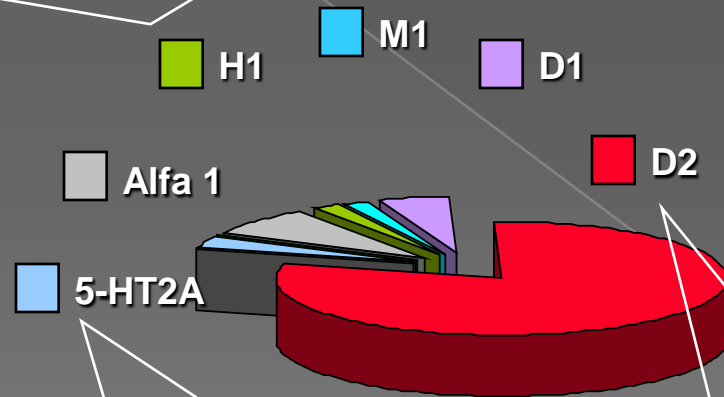
sindrom amenoree-galactoree

Efecte extrapiramidale:  
-Distonie acută  
-Akatisie  
-Sindrom Parkinsonian  
-Diskinezie tardivă

# Clasificarea antipsihoticelor în funcție de potență și efecte secundare

## ANTIPSIHOTICE SEDATIVE

- Potență antipsihotică mică
- Efecte secundare de tip antiadrenergic, anticolinergic și sedativ



## ANTIPSIHOTICE ATIPICE

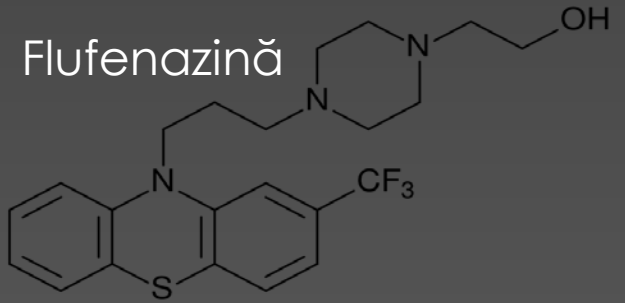
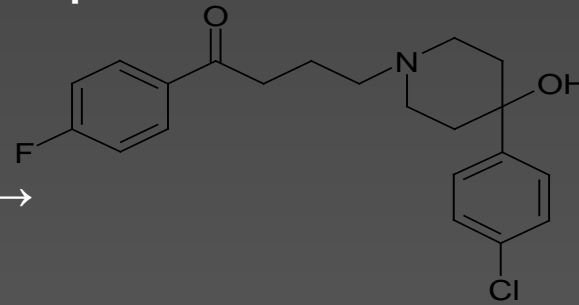
- Nu afectează sau îmbunătățesc funcțiile cognitive
- Efecte extrapiramidale minime

## ANTIPSIHOTICE INCISIVE

- Potență antipsihotică mare
- Efecte extrapiramidale importante

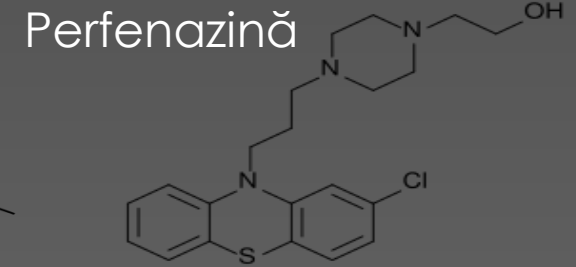
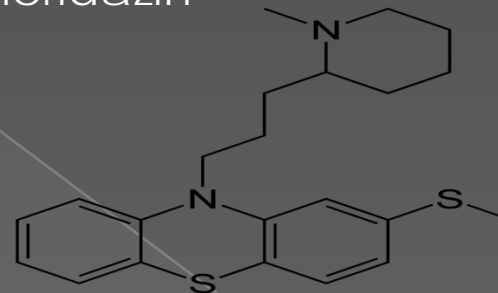
Sd. Extrapiramidal ↑↑  
Sedare →  
Ef. Anticolinergic →  
Hipotensiune ortostatică →

### Haloperidol



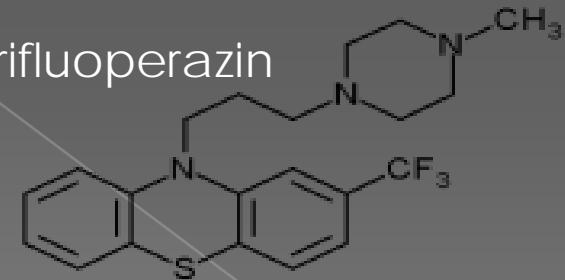
Sd. extrapiramidal ↑  
Sedare →  
Ef. Anticolinergic →  
Hipotensiune ortostatică →

### Tioridazin



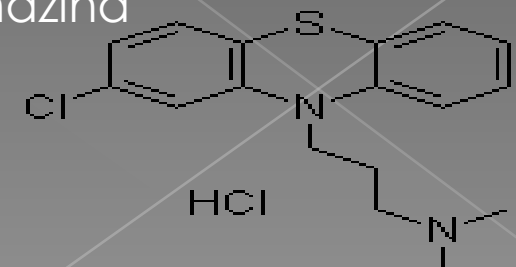
Sd. extrapiramidal ↑  
Sedare ↓  
Ef. Anticolinergic ↓  
Hipotensiune ortostatică ↓

### Trifluoperazin



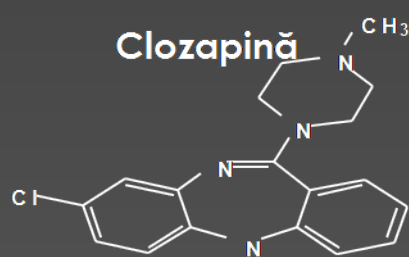
Sd. extrapiramidal →  
Sedare ↑  
Ef. Anticolinergic ↑  
Hipotensiune ortostatică ↑

### Clorpromazină

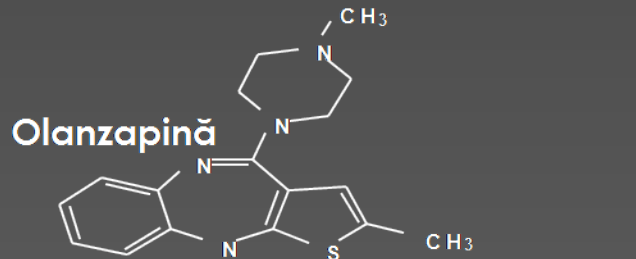


Legendă  
Foarte ridicat = ↑↑  
Ridicat = ↑  
Moderat = →  
Scăzut = ↓  
Foarte scăzut = ↓↓

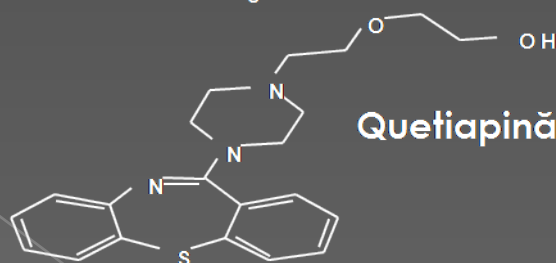
Sd. metabolic ↑  
Sedare ↑  
Ef. Anticolinergic ↑  
Hipotensiune ortostatică ↑



Sd. Metabolic →  
Sedare →  
Ef. Anticolinergic →  
Hipotensiune ortostatică ↓

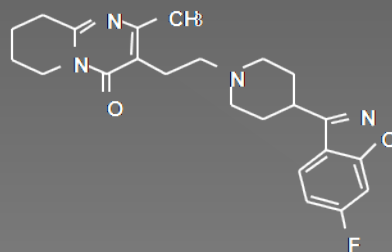


Sd. Metabolic ↓  
Sedare →  
Ef. Anticolinergic ↓  
Hipotensiune ortostatică ↓



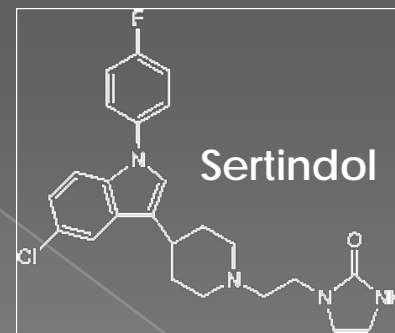
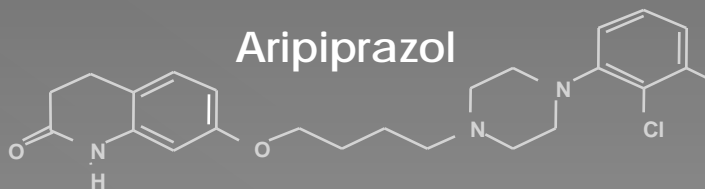
Sd. Metabolic ↓  
Sedare →  
Ef. Anticolinergic ↓  
Hipotensiune ortostatică →

**Risperidonă**

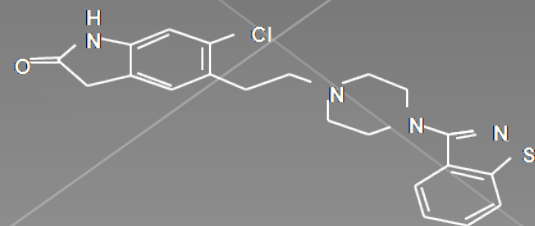


Sd. Metabolic ↓↓  
Sedare ↓  
Ef. Anticolinergic ↓  
Hipotensiune ortostatică ↓

**Aripiprazol**



**Ziprasidonă**



# EFECTELE EXTRAPIRAMIDALE

- ◉ DISTONIE ACUTĂ
- ◉ AKATISIE
- ◉ SD. PARKINSONIAN
- ◉ DISKINEZIE TARDIVĂ

# Distonia acută

- Apare în primele 24 h de la inițierea tratamentului
- Clinic: crize oculogire, protruzia limbii, trismus, torticolis, opistotonus
- Frecvent la tineri
- Tratament:  
anticolinergic per os/injectabil iv sau diazepam im

# Sindromul parkinsonian

- Apare în primele săptămâni de la inițierea tratamentului
- Clinnic: hipertonie, hipokinezie, tremor postural și de repaus
- Tratament: reducerea dozei de neuroleptic și administrarea unui preparat anticolinergic (trihexifenidil, biperiden)

# Akatizia

- Apare în primele săptămâni de la inițierea tratamentului
- Clinic: neliniște psiho-motorie
- Risc suicidar
- Tratament: reducerea dozelor de neuroleptic

# Diskinezia tardivă

- Apare după luni/ani de tratament cu neuroleptice incisive în doză mare
- Mai frecvent la femeile peste 40 ani
- Clinic: mișcări involuntare buco-linguo-masticatorii sau mișcări coreice
- Tratament: oprirea neurolepticului, nu se administrează anticolinergice deoarece acestea agravează simptomatologia
- Uneori persistă în ciuda măsurilor luate (risc de procese pentru malpraxis)

# Sindromul neuroleptic malign

- Complicație foarte rară dar foarte gravă (mortalitate 20%)
- Factori de risc:
  - > Afectare cerebrală organică
  - > Deshidratarea
  - > Administrarea parenterală
  - > În primele 2 săptămâni de la inițierea sau creșterea dozei de neuroleptic
  - > Risc minim: CLOZAPINA, TIORIDAZIN
- Clinic:
  - > Hipertonie cu rigiditate plastică
  - > Febră peste 40 grade Celsius
  - > Disfagie, dispnee, tahicardie, oscilații ale TA
  - > Transpirații profuze, sialoree, incontinență sfincteriană
  - > Obnubilare
  - > Stupor sau agitație
- Laboratori: CPK peste 1000 UI/l, leucocitoză
- Tratament: ATI, oprirea neurolepticului, corectarea dezechilibrului hidro-eleclrolitic, scăderea temperaturii, agoniști dopaminergici (Bromocriptină 15-20 mg/zi)

# Sindromul endocrin

- Sindromul amenoree-galactoree prin creșterea nivelelor de prolactină
- Risc mai redus la CLOZAPINĂ ȘI QUETIAPINĂ

	Aripiprazol	Olanzapină	Risperidonă	Quetiapină	Ziprasidonă	Clozapină	Haloperidol
D <sub>2</sub>	0.45	11	4	160	5	126	0,7

\*all values are reported as K<sub>i</sub> (nM) – results from molecular pharmacology studies Deleon,clinical therapeutics/vol 26;5,2004

- Nu exclude sarcina

# Sindromul metabolic

- scăderea toleranței la glucoză
- hiperglicemie
- diabet zaharat
- hiperlipidemie
- creșterea în greutate

poate fi consecința

- ◉ bolii (schizofrenia)
- ◉ a modului de viață al acestor pacienți și
- ◉ a efectelor secundare ale medicației antipsihotice (efect antagonism H1 și antagonism 5HT2A).

Mai ales în urma tratamentului cu Olanzapină, Clozapină, Quetiapină

# Sindromul anticolinergic

- Risc de apariție a stării confuzionale la bătrâni cu halucinații și agitație
- Un eventual consult oftalmologic se va face după oprirea medicației
- contraindicații:
  - > glaucom cu unghi închis
  - > adenom de prostată
  - > Risc de abuz (excitație euforică)

Uscăciunea mucoaselor  
Retenție urinară  
Constipație  
Midriază

# CONSUMUL EXAGERAT DE APĂ

- Secundar efectului anticolinergic de uscăciune a mucoaselor?
- Pentru eliminarea mai rapidă a antipsihoticului din organism?
- Secundar unui posibil diabet?
- Asocierea cu fumatul excesiv duce la intoxicația cu apă (convulsii și confuzie) deoarece nicotina scade producerea de urină

# SINDROMUL CHINIDINIC (proaritmie) QTc lung

## FACTORI DE RISC:

- QTc lung congenital
- Boli cardiace
- Medicație ce alungește QT
- Dezechilibre hidro-electrolitice

QTc lung :  
Femei > 470  
Bărbați > 450

Stimul simpatic (ESV)

fenomenul R/T



Torsada vârfurilor



Risc de Sd. QTc lung, monitorizare ECG necesară:  
haloperidol, tioridazin, pimoziid, quetiapină, risperidonă, ziprasidonă, sertindolul

## RISC DE ACCIDENTE VASCULARE CEREBRALE LA VÂRSTNICI CU DEMENȚĂ ȘI SIMPTOME PSIHOTICE

- ◉ Preparate: Risperidonă, Olanzapină, Quetiapină
- ◉ Riscuri: sedare, hipotensiune, reacții extrapiramidale, AVC
- ◉ Antipsihoticele convenționale sunt contraindicate în demența cu corpi Lewy (deteriorare cognitivă + halucinații vizuale + semne extrapiramidale)

# Reguli generale

- Calea de administrare
  - > orală (picături sau tablete) la pacienții complianți,
  - > injectabilă
    - la pacienții noncomplianți sau agitați
    - Tratament de întreținere (preparate depot sau long acting)
- Monoterapie (antipsihotice atipice) sau asociere de neuroleptice incisive și sedative (haloperidol + clorpromazină)
- Durata tratamentului:
  - > Acut: 4-6 săptămâni
  - > Consolidare: 6 luni
  - > Menținere : 1/5 ani sau toată viața
- Monitorizare:
  - > Hipertonie, akatisie, temperatură
  - > TA, EKG
  - > G, IMC, circumferința abdominală
  - > Glicemie, profil lipidic
  - > Constipația
  - > Hemoleucograma

# De constanta de disociere de receptori depind:

- Dozele
- Efectele secundare

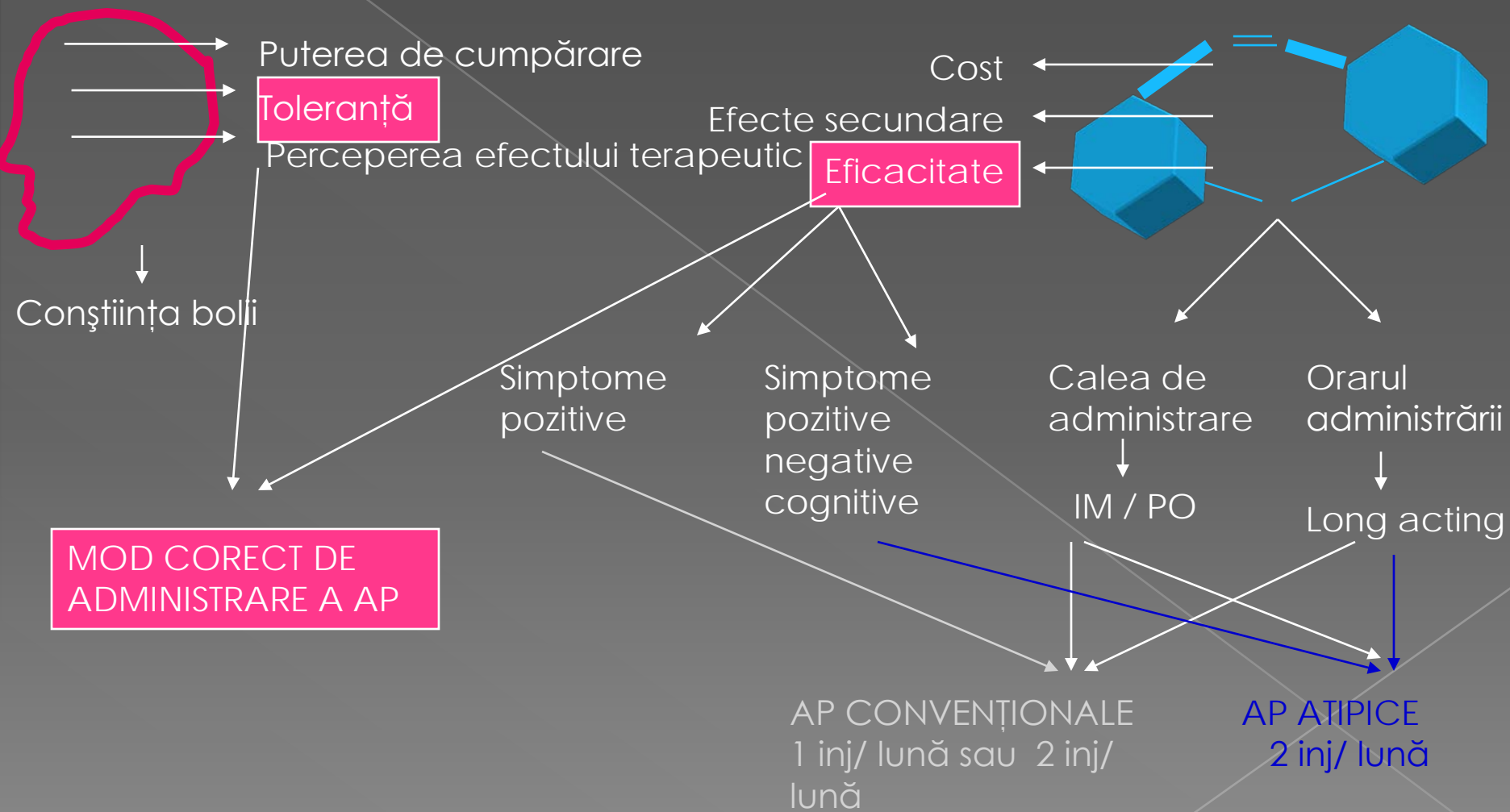
	Aripiprazol	Olanzapină	Risperidonă	Quetiapină	Ziprasidonă	Clozapină	Haloperidol
D <sub>1</sub>	265	31	460	455	525	85	210
D <sub>2</sub>	0.45	11	4	160	5	126	0,7
D <sub>3</sub>	0.8	49	10	340	7	473	2
D <sub>4</sub>	44	27	9	1600	32	35	3
5-HT <sub>1A</sub>	4.4	>7100	210	>830	3	875	2600
5-HT <sub>2A</sub>	3.4	4	0.6	295	0.4	16	45
5-HT <sub>2C</sub>	15	23	25	1500	1	16	1500
α <sub>1</sub>	57	19	0.7	7	10	7	6
α <sub>2</sub>	-	230	3	87	-	8	360
H <sub>1</sub>	61	7	20	11	47	6	440
M <sub>1</sub>	>10,000	1.9	>10,000	120	>1000	1.9	>1500

\*all values are reported as K<sub>i</sub> (nM) – results from molecular pharmacology studies DeLeon,clinical therapeutics/vol 26;5,2004

# Răspunsul la antipsihotice

- Răspuns bun la antipsihotice cu remisiune bună în 3-4 luni (70%) la debutul bolii
- risc mare de recădere
  - > 50% în primul an,
  - > 80% în 5 ani
- Răspuns slab la antipsihotice pe măsură ce boala evoluează

# Tratamentul antipsihotic de lungă durată



# Preparate depot, long acting

- Preparate cu eliberare lentă și regulată a neurolepticului în organism
- Biodisponibilitatea fiind mai bună, dozele utile sunt mai mici (aprox. de 10X mai mici)
- În primele zile de la injecție se poate face profilaxia efectelor extrapiramidale cu un anticolinergic
- Asigură o complianță crescută

# Preparate depot, long acting

Haloperidol decanoat	HALDOL DECANOAS	50 mg la 3-4 săptămâni
Flufenazină	MODECATE	25 mg la 3-4 săptămâni
Flupentixol	FLUANXOL DEPOT	20 mg la 2 săptămâni
Zuclopentixol	CLOPIXOL DEPOT	200 mg la 2 săptămâni
Risperidonă	RISPOLEPT CONSTA	25 mg, 37,5mg, 50mg la 2 săptămâni

# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

## SEDAREA

- NL sedative + alcool → sedare excesivă
- NL sedative + opiacee → sedare excesivă
- NL sedative + benzodiazepine → sedare, stop respirator (mai ales clozapină)

# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

## INDUCȚIA ȘI INHIBIȚIA ENZIMATICĂ

### INDUCȚIA ENZIMATICĂ

- NL + nicotină → scăderea concentrației NL în sânge
- NL + fenobarbital → scăderea concentrației NL în sânge
- NL + carbamazepină, fenitoin → scăderea concentrației NL în sânge

### INHIBIȚIA ENZIMATICĂ

- NL + antidepresive triciclice, SSRI → creșterea concentrației NL în sânge
- NL + propranolol → creșterea concentrației NL în sânge

# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ABSORBȚIE

- NL + ANTIACIDE → încetinesc absorbția NL în sânge
- NL + ANTICOLINERGICE → încetinesc absorbția NL în sânge, accentuează simptomele anticolinergice

# CONDUCEREA DE AUTOVEHICULE

- Sedarea poate afecta concentrarea atenției și reflexele

# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE DIMINUAREA EFECTULUI

- NL + LEVODOPA → diminuarea reciprocă a efectului
- NL + ANTIHIPERTENSIVE CENTRALE → diminuarea efectului hipotensor

# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE Sd EXTRAPIRAMIDAL

- ⦿ NL + Litiu → Sd. Neuroleptic malign
- ⦿ NL + SSRI → Sd. Extrapiramidal
- ⦿ NL + anticoncepționale orale → Sd. extrapiramidal
- ⦿ NL + opiacee → Sd. extrapiramidal

