



Mechanismy účinku psychofarmak

prof. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK

Klinické neurovědy - B00828 (volitelný předmět)
10. 05. 2021

1

Mechanismy účinků psychofarmak a Biologická psychiatrie: webové stránky

Stránky Psychiatrické kliniky:

<http://psychiatrie.lf1.cuni.cz/vyukove-materialy>

Výukový portál 1. LF UK:

- <http://connect.lf1.cuni.cz>
(sekce Psychiatrická klinika)
- <http://portal.lf1.cuni.cz/>
(sekce Psychiatrie, Psychologie, Sexuologie)
- <https://el.lf1.cuni.cz/zbp>
(základy biologické psychiatrie)

2

Proč psychofarmaka?

- Při formulaci a ověřování hypotéz o molekulárních mechanismech provázejících vznik nebo léčbu duševních poruch vycházíme hlavně z pozorování mechanismů účinků **látek s psychotropními účinky** a to zvláště v oblasti **chemických synapsí**.
- V současné době je pozornost věnována hlavně **neurotransmitterovým receptorům, a přenašečům a nitrobuněčným signálním cestám** spojeným s přenosem nervového signálu.

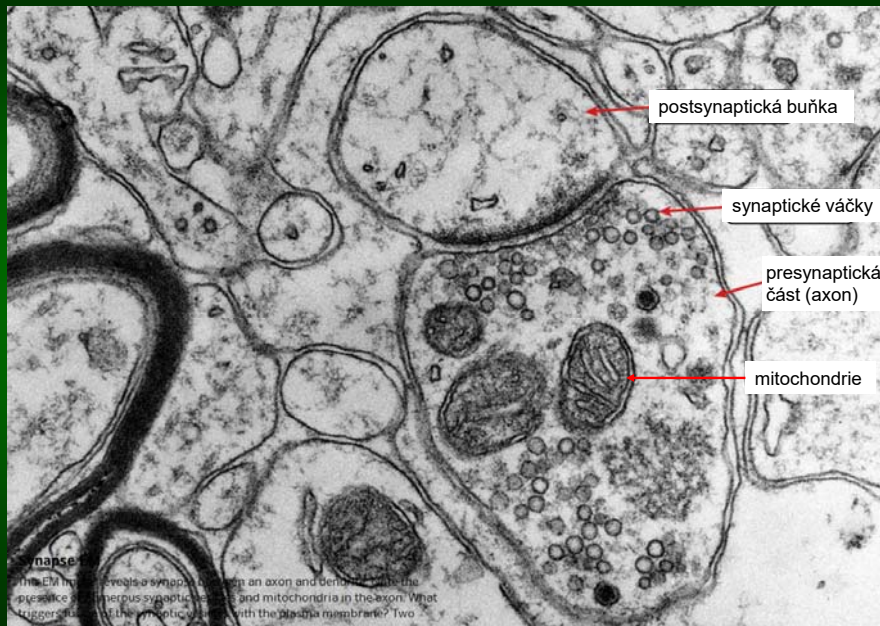
3

Obsah

- Synapse, receptory, přenašeče, signální cesty
- Neuroplasticita a neurotoxicita
- Antipsychotika
- Halucinogeny
- Antidepresiva a stabilizátory nálady
- Anxiolytika, hypnotika
- Neuroprotektiva
- Zneužívané psychotropní látky (kanabinoidy, psychostimulancia, opioidy)

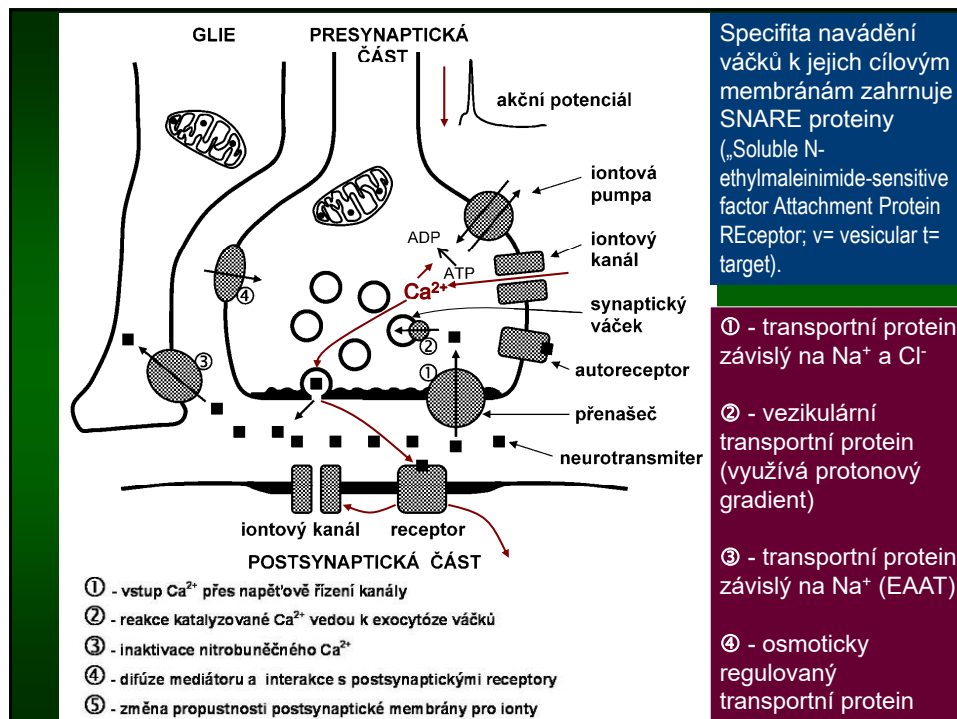
4

Synapse (EM)



Zdroj: http://medcell.med.yale.edu/histology/nervous_system_lab/synapse_em.php

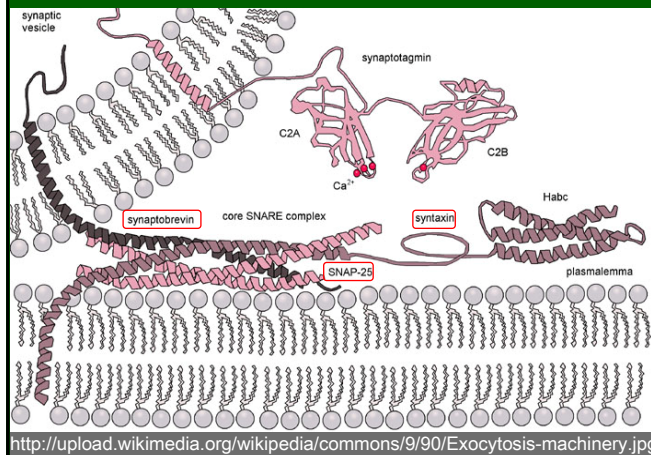
5



6

Uchycení a fúze transportního váčku

- **v-SNARE** a **t-SNARE** proteiny se na sebe vážou, přičemž helikální doména jednoho proteinu se omotá kolem helixu druhého - vzniká tzv. **trans-SNARE komplex**
- V synapsích: na váčku je v-SNARE = **synaptobrevin** (mozkový VAMP - „Vesicle Associated Membrane Protein“ - membránový protein asociovaný s váčkem); na plasmatické membráně je t-SNARE = **syntaxin**; spojuje je další t-SNARE periferní protein **Snap25** (membránově vázaný protein ukotvený na cytosolové straně membrány přes palmitoylový boční řetězec)
- **SNARE komplex** je tvořen dvěma **SNAP-25**, **syntaxinem** a **synaptobrevinem**.
- Spojení SNARE reguluje kalciový indikátor **synaptotagmin**.



Degradaci SNARE proteinů je zabráněno zakotvením a fúzováním váčků s plasmatickou membránou:

- **botulotoxin**: degradace synaptobrevinu, SNAP-25, syntaxinu → **inhibice uvolňování ACh z váčků v nervosvalových zakončeních** → paralýza → udušení
- **tetanospasmin**: z nervosvalových zakončení migruje retrogradně do CNS (dynein) do inhibičních interneuronů → degradace synaptobrevinu → **znemožňuje napadeným neuronům uvolňovat inhibiční neurotransmitery GABA a glycin** → nadměrná aktivita svalů na sebemenší podnět → generalizované kontrakce svaloviny označované jako tetanické křeče.

7

Neurotransmitterové systémy a jejich receptory

Systém	Neurotransmitter	Receptory (typ)
<u>cholinergní</u>	acetylcholin (ACh)	ACh nikotinové ACh muskarinové
<u>aminokyselinergní</u>	kyselina γ -aminomáselná (GABA)	GABA _A GABA _B
	asparagová kyselina	glutamátové ionotropní
	glutamátová kyselina	glutamátové metabotropní
<u>monoaminergní</u> :	glycin	glycinové
	dopamin	dopaminové
	noradrenalin	α_1 -adrenoceptory
	adrenalin	α_2 -adrenoceptory β -adrenoceptory
	serotonin	5-HT (serotoninové)
<u>purinergní</u>	histamin	histaminové
	taurin	glycinové
	adenozin	adenozinové (P ₁ purinoceptory) P ₂ purinoceptory
	AMP	
	ADP	
	ATP	

8

Neurotransmitterové systémy a jejich receptory

Systém		Neurotransmitter	Receptory (typ)
peptidergní	opioidní	β-endorfin	opioidní
		dynorfiny	
		enkefaliny (met-, leu-)	
	jiný	látka P	tachykininové
		neurotenzin	neurotenzinové
		cholecystokinin	cholecysokininové
		galanin	galaninové
		bombezín	bombezínové
		neuropeptid Y	neuropeptidové Y
		ACTH	melanokortinové
		oxytocin	vazopressinové a oxytocinové
		vazopressin	
		orexin (hypokretin)	orexinový
		a další	jiné neuropeptidové
kanabinoidní		anandamid 2-arachidonoylglycerol	kanabinoidní
jiný		oxid dusnatý	rozpustná guanylátcykláza
		oxid uhelnatý	hem vázaný na K ⁺ -kanály

- V lidském genomu je asi 90 genů kódujících prekursory neuropeptidů.
- Neurony v mozku uvolňují cca 100 různých neuropeptidů.

9

Podtypy monoaminových receptorů

RECEPTORY	Podtyp	Hlavní transdukční mechanismus		Struktura (ak/TM)
α ₁ -adrenoceptory	α _{1A}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	466/7
	α _{1B}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	519/7
	α _{1D}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	572/7
α ₂ -adrenoceptory	α _{2A}	G _{i/o}	↓cAMP	450/7
	α _{2B}	G _{i/o}	↓cAMP	450/7
	α _{2C}	G _{i/o}	↓cAMP	461/7
	α _{2D}	G _{i/o}	↓cAMP	450/7
β-adrenoceptory	β ₁	G _s	↑cAMP	477/7
	β ₂	G _s	↑cAMP	413/7
	β ₃	G _s , G _{i/o}	↑cAMP	408/7
dopaminové	D ₁	G _s	↑cAMP	446/7
	D ₂	G _i G _{q/11}	↓cAMP ↑IP ₃ /DAG, ↑K ⁺ , ↓Ca ²⁺	443/7
	D ₃	G _i	↓cAMP	400/7
	D ₄	G _i	↓cAMP, ↑K ⁺	386/7
	D ₅	G _s	↑cAMP	477/7

Fišar Zdeněk, Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

10

Podtypy serotoninových receptorů

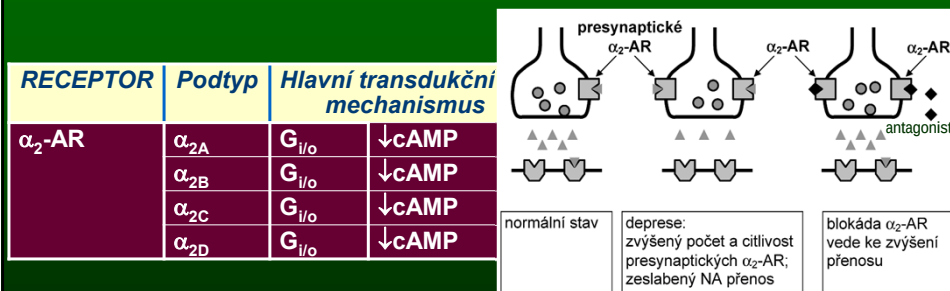
RECEPTORY	Podtyp	Primární transdukční mechanismus		Struktura (ak/TM)
5-hydroxytryptaminové	5-HT _{1A}	G _{i/o}	↓cAMP	421/7
	5-HT _{1B}	G _{i/o}	↓cAMP	390/7
	5-HT _{1D}	G _{i/o}	↓cAMP	377/7
	5-HT _{1e}	G _{i/o}	↓cAMP	365/7
	5-HT _{1F}	G _{i/o}	↓cAMP	366/7
	5-HT _{2A}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	471/7
	5-HT _{2B}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	481/7
	5-HT _{2C}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	458/7
	5-HT _{3A,B,C,D,E}	interní kationtový kanál		478
	5-HT ₄	G _s	↑cAMP	387/7
	5-HT _{5a}	G _{i/o}	↓cAMP	357/7
	5-HT ₆	G _s	↑cAMP	440/7
	5-HT ₇	G _s	↑cAMP	479/7

Fišar Zdeněk, Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

11

Příklad

- Antidepresiva z třídy NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) – antagonisté presynaptických α_2 -AR a některých serotoninových receptorů (5-HT_{2A,2C} a dalších):
 - mianserin
 - mirtazapin
- α_2 -AR fungují převážně jako inhibiční presynaptické autoreceptory a heteroreceptory – antagonismus zvyšuje serotonergní a noradrenergí neurotransmisi.



Fišar a kol.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Grada, Praha 2009

12

Růstové faktory v nervovém systému

neurotrofiny	nervový růstový faktor (NGF)
	mozkový neurotrofní faktor (BDNF)
	neurotrofin 3
	neurotrofin 4/5
neurokiny	ciliární neurotrofní faktor
	leukemický inhibiční faktor
	interleukin (IL-6)
	kardiotrofin 1
fibroblastové růstové faktory (FGF)	FGF-1 (kyselý FGF)
	FGF-2 (zásaditý FGF)
superrodina transformujících růstových faktorů β	transformující růstové faktory β
	kostní morfogenetické faktory
	gliový-odvozený neurotrofní faktor
	neurturin
superrodina epidermálních růstových faktorů	epidermální růstový faktor
	transformující růstový faktor α
	neureguliny
jiné růstové faktory	trombocytový-odvozený růstový faktor
	inzulinu-podobný růstový faktor I

13

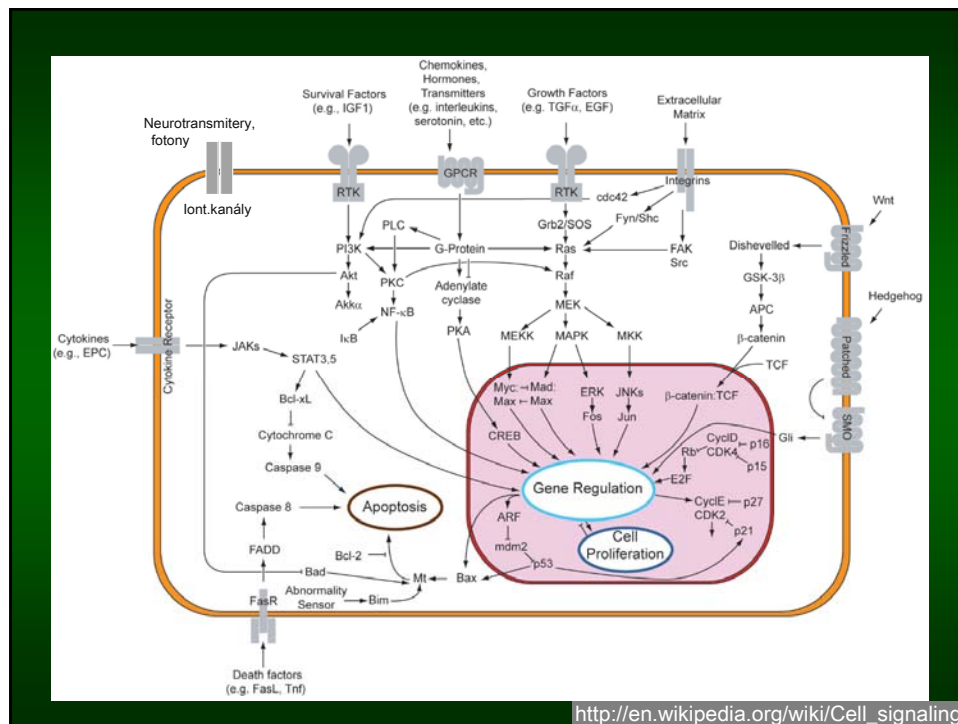
Signální cesty

Osud každé buňky je určen aktivitou nitrobuněčných signálních cest:

1. Adenylátcyklasová
2. Guanylátcyklasová
3. Fosfoinositidová
4. Kalciová
5. Tyrosinkinasová (neurotrofní)
6. Wnt
7. Apoptotická
8. Cytokinová (JAK-STAT), Notch, Hedgehog, mTOR, ...

Jednotlivé signální cesty spolu interagují a vytvářejí tak nitrobuněčný signální systém, který buňkám umožňuje zpracovat signály od různých systémů.

14



15

Wnt proteiny

- **Wnt** (čte se jako „wint“ a je to zkratka z Wingless/Int-1) proteiny byly nejprve rozpoznány jako regulátory embryonálního vývoje, ale v posledních letech se ukázala jejich důležitost v tvorbě synapsí a funkci centrálního i periferního nervového systému, např. ve formaci nervosvalových spojení. Wnt proteiny se podílejí na každém kroku neurálního vývoje.
- **Wnt signalizace** je důležitá signalizační kaskáda, kdy se na vnější straně membrány na receptor **Frizzled** (spřažený s G-proteinem) naváže signální glykoprotein z **Wnt** rodiny.
- Jedná se o **lipoglykoproteiny** - obsahují velké množství cysteinových skupin, jsou bohatě glykosylované a nesou lipidové skupiny. Savčí genom obsahuje 19 Wnt genů.
- Působící přes řadu různých signálních cest.

16

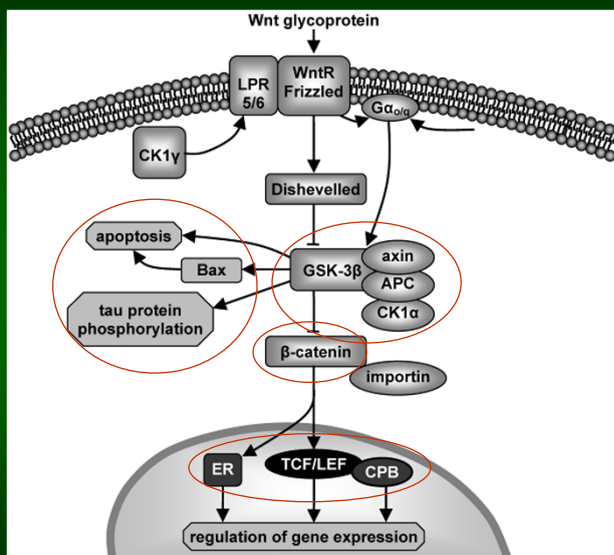
Některé funkce Wnt

Wnt1	- vývoj mozečku, středního mozku, koncového mezimozku, rostrálního zadního mozku, mozkových a míšních ganglií - prekursor proliferace neuronů
Wnt3	vývoj synapsí
Wnt3a	- vývoj hipokampu, zadního mezimozku, rostrálního zadního mozku a míšních ganglií - tvorba axonových zakončení a vývoj synapsí
Xwnt3a	- aktivace pozdějších neurálních znaků - potlačení dřívějších neurálních znaků
Wnt2	větvění dendritů a vývoj synapsí
Wnt2b	vývoj hipokampu
Wnt4	křížení axonů
Wnt5a	- vývoj hipokampu - křížení axonů - inhibiční a excitační synaptická transmise - presynaptické a postsynaptické shlukování proteinů
Wnt7a	- diferenciace kortikálních neuronů - větvění axonů - presynaptické a postsynaptické sestavování - tvorba a funkce excitačních synapsí
Wnt7b	křížení axonů a větvení dendritů
Xwnt8	inhibice pozdějších neurálních znaků

Mulligan KA, Cheyette BN. Wnt signaling in vertebrate neural development and function. J Neuroimmune Pharmacol. 2012;7(4):774-87.

17

Wnt signální cesta (kanonická Wnt/ β -kateninová)



Wnt signální cesta:

- embryogeneze
- nádorová onemocnění
- normální fyziologické procesy

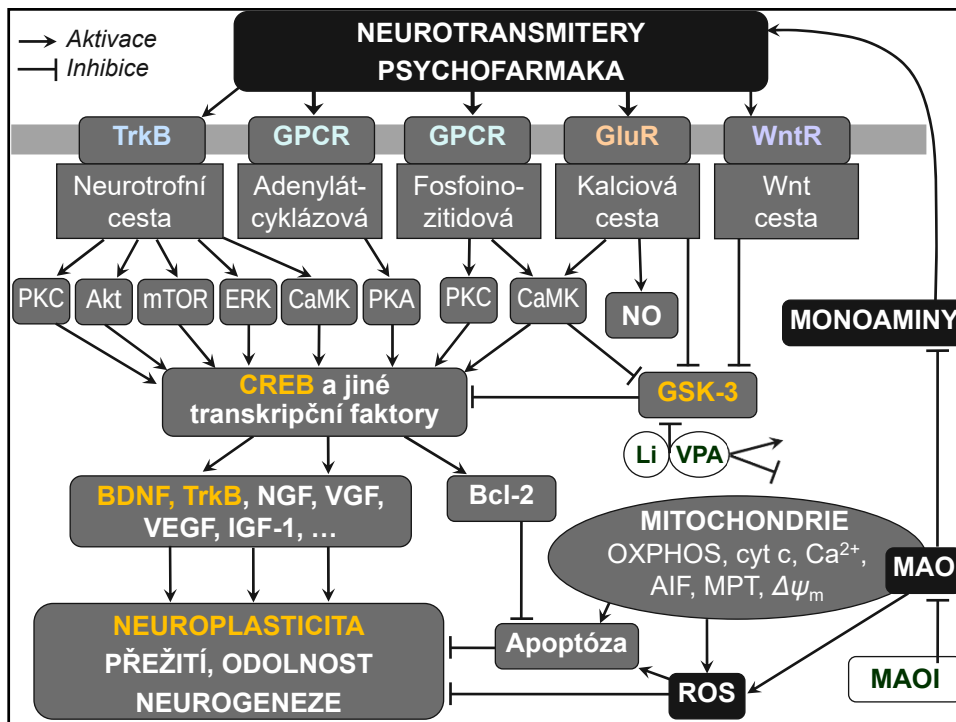
- spojena s terapeutickými účinky při léčbě poruch nálady
- přes ovlivnění fosforylace tau proteinů může ovlivňovat Alzheimerovu nemoc, ...

LPR – low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6
 CK – kaseinkinasa
 APC – adenomatózní polyposis coli
 TCF/LEF – transkripční faktory
 CBP – CREB vázající protein
 ER – estrogenový receptor

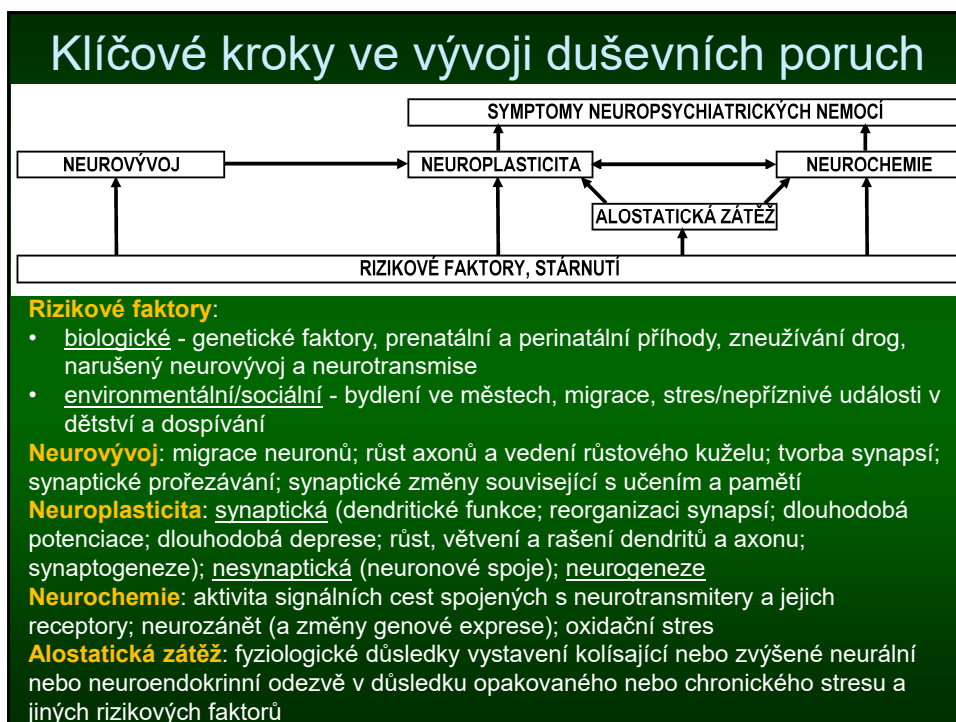
Animace viz <http://www.youtube.com/watch?v=BAjyZli8ij4>

Fišar and Hroudová: Folia Biologica 2010;56:135-148

18



19



20

NEUROPLASTICITA A NEUROTOXICITA

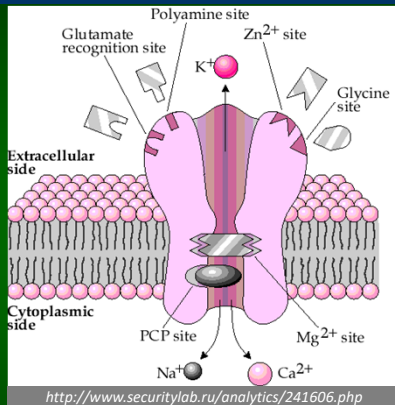
21

Neuroplasticita (plasticita mozku)

- **Neuroplasticita** popisuje funkční a strukturální změny neuronů a gliových buněk, které nastávají ve vyvíjecím se i v dospělém mozku za účelem přizpůsobení se organismu vnějším i vnitřním podnětům.
- Jedná se o základní mechanismus adaptace neuronů.
- Neuroplasticita v dospělém mozku zahrnuje
 - změny dendritických funkcí
 - reorganizaci synapsí
 - dlouhodobou potenciaci a dlouhodobou depresi (=změnu síly synapsí)
 - růst, větvení a rašení dendritů a axonu
 - synaptogenezi
 - **neurogenezi** (k neurogenezi dochází v dospělém mozku v hippocampu, ale byla zjištěna i v dalších oblastech mozku – čichovém bulbu, mozečku)
- **Synaptická plasticita** - mezineuronové změny
- **Nesynaptická plasticita** - změny neuronových spojení (v kortikálních mapách)

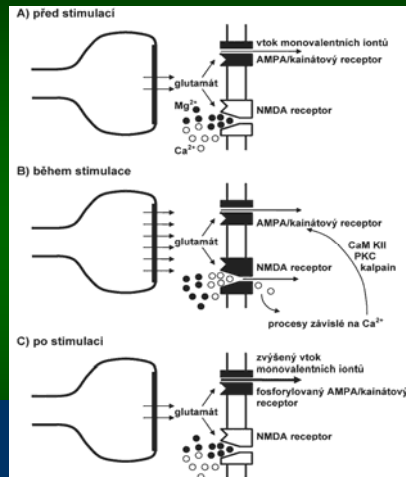
22

Dlouhodobá synaptická plasticita =
změna síly synapse = model pro
paměťovou stopu



Pozdní fáze LTP: $\uparrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow \text{kinázy (CaMKII, PKC} \rightarrow \text{ERK)}$
 $\rightarrow \uparrow \text{genová exprese} \rightarrow \uparrow \text{síla synapse (vč. } \uparrow \text{postsyn. AMPA receptorů a } \uparrow \text{presyn. synaptotagmin)}$
Pozdní fáze LTD: $\downarrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow \text{fosfatázy} \rightarrow \uparrow \text{defosforylace}$
a internalizace AMPA receptoru $\rightarrow \downarrow \text{síla synapse}$

Dlouhodobá potenciace (LTP)



Fišar a kol.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie.
Grada, Praha 2009.

23

Narušení mozkové neuroplasticity

1. Vyčerpání energetických zásob (např. při ischemii, glutamátergní excitotoxicitě nebo chronickém stresu) vede ke snížené produkci ATP mitochondriemi, poškození procesů závislých na ATP a tím ke změnám buněčných funkcí a někdy k apoptóze.

2. Oxidační poškození - mozek je extrémně citlivý na toto poškození; jedním z důvodů je jeho vysoká spotřeba kyslíku (kolem 20 % celkové spotřeby).

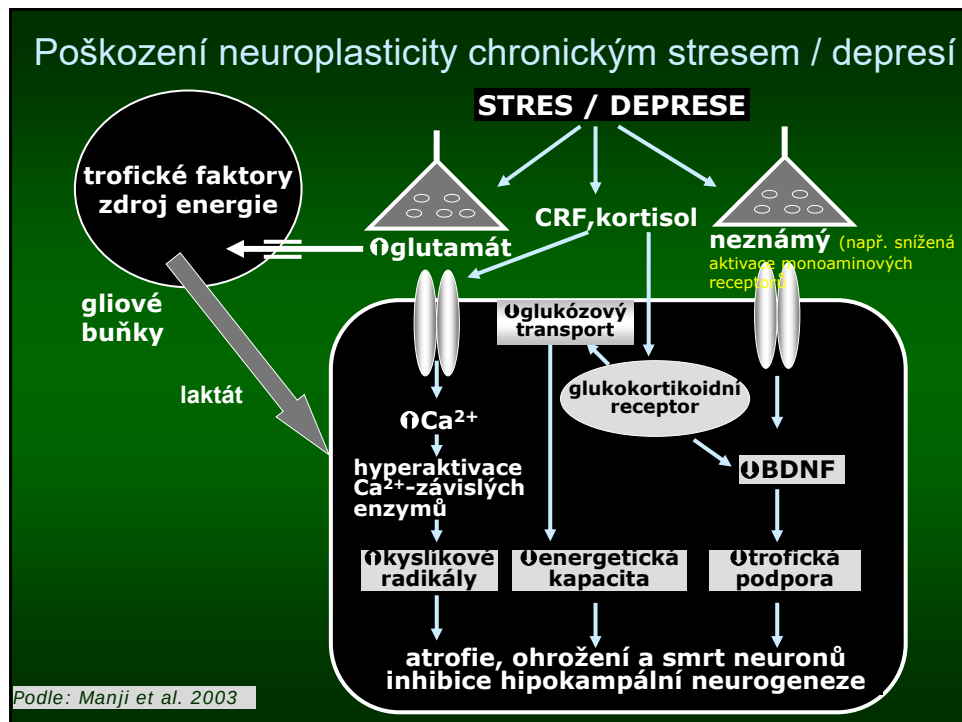
- Ochranu mozku před účinky reaktivních forem kyslíku a dusíku (RONS) zajišťují endogenní **antioxidační systémy**, které zahrnují především glutathionperoxidázy, dále superoxiddismutázy, peroxiredoxiny, katalázy a vychytávače reaktivních látek, jako je α -tokoferol a kyselina askorbová.

3. Snížená produkce neurotrofních faktorů

4. Enzymy katalyzovaná degradace (aktivace kaspáz, proteáz apod.)

Pozn.: Adaptivní neuroplastické procesy po narušení mozkových funkcí mohou mít důsledky pozitivní (**pozitivní plasticita** – návrat k normální aktivitě) i negativní (**negativní plasticita** – nadměrný růst neuronů a glií a jejich maladaptivní propojení vedoucí k negativním projevům, jako je OCD, drogová závislost, apod.).

24



25

NEUROTOXICITA

Příčiny poškození neuronů (poškození neuroplasticity)

Podněty	Mechanismy
Chronický stres	Narušený energetický metabolismus
Hypoglykemie	Nedostatek růstových faktorů
Ischemie	Excitotoxicita
Neurotoxiny	Oxidační stres
Virové infekce	Nekrotické a apoptotické procesy
Ionizující záření (γ , UV)	Zánětlivé procesy

26

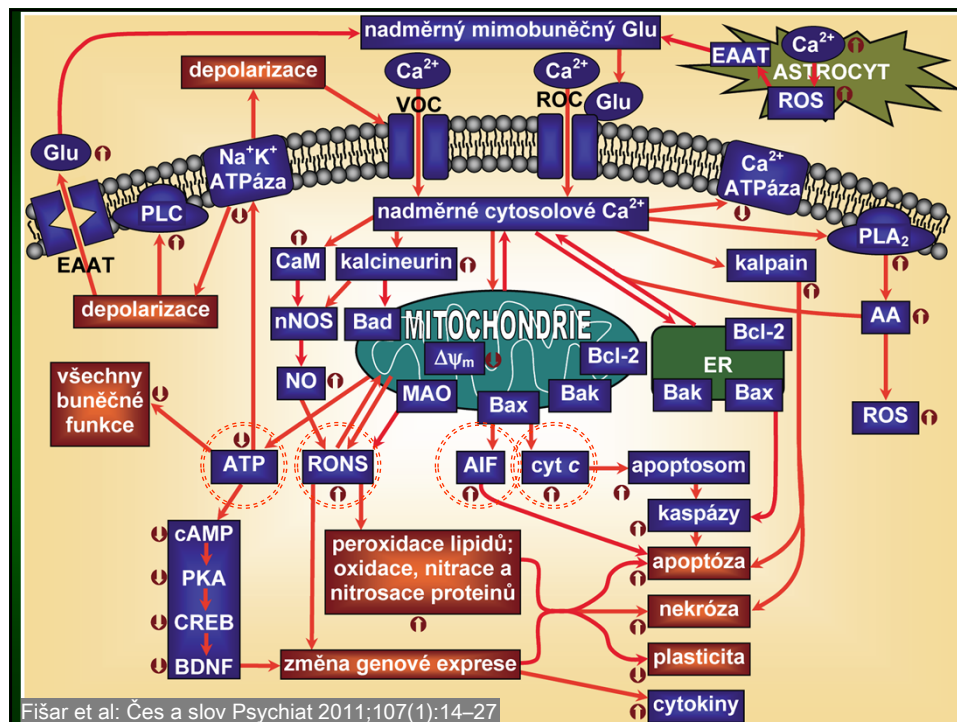
NEUROTOXICITA

mitochondriální dysfunkce

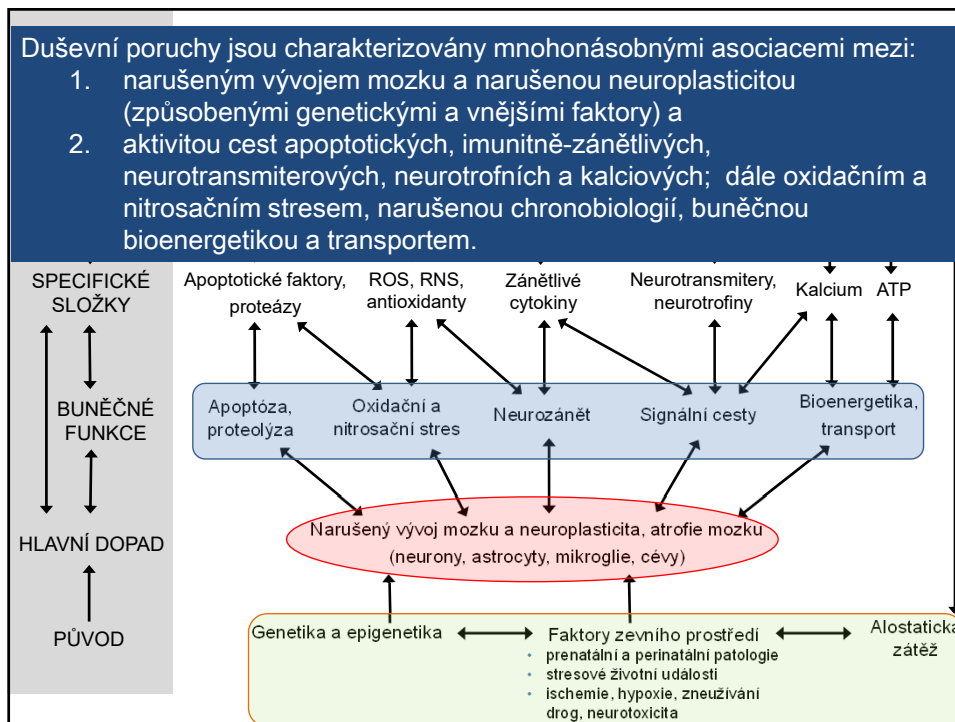
Hlavní mechanismy vedoucí k poškození nebo smrti neuronů regulované mitochondriemi:

1. snížená produkce adenosintrifosfátu (ATP),
2. narušená kalciová homeostáze
3. zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku a dusíku (RONS),
4. spuštění apoptotických procesů

27



28



29

PSYCHOFARMAKA

Psychoaktivní, psychotropní látka - látka přednostně ovlivňující duševní činnost člověka působením na CNS.

Molekulární cíle psychoaktivních látek:

- neurotransmitery a jejich receptory a přenašeče
- signální cesty napojené na neurotransmiterové receptory
- oxidační a nitrosační stres
- bioenergetika a transport
- neurozánět
- apoptóza

30

Hlavní skupiny psychofarmak

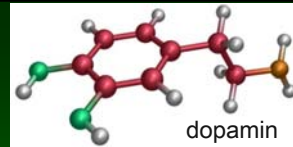
Antipsychotika (neuroleptika)	léky potlačující psychotické příznaky
Antidepresiva	léky ovlivňující deprese
Thymoprofylaktika (stabilizátory nálady)	léky pro bipolární afektivní poruchu
Anxiolytika	léky ovlivňující úzkost
Hypnotika	léky ovlivňující spánek
Nootropika a kognitiva	léky užívané u organických psychických poruch (např. demence, po úrazech mozku)
Psychostimulancia	povzbuzující, stimulující léky
Halucinogeny	léky vyvolávající změny ve vnímání, myšlení, emocí a vědomí

31

ANTIPSYCHOTIKA

32

Antipsychotika



- Užívají se v léčbě schizofrenie, schizoafektivních poruch, bludných poruch a v řadě dalších onemocnění.
- Mechanismus účinku spočívá obvykle v **blokádě dopaminových receptorů**.
- Předpokládá se, že léčba negativních a kognitivních symptomů vyžaduje **aktivaci glumátergních funkcí**, hlavně přes NMDA receptory, které jsou významné pro některé formy neuroplasticity (ale i pro neurotoxicitu).
- Antipsychotika mohou mít vliv i na jiné receptorové systémy (5-HT, NA, mACh, H), což vede k účinkům antimanickým, antidepressivním, anxiolytickým a hypnotickým nebo k **nežádoucím účinkům**.

33

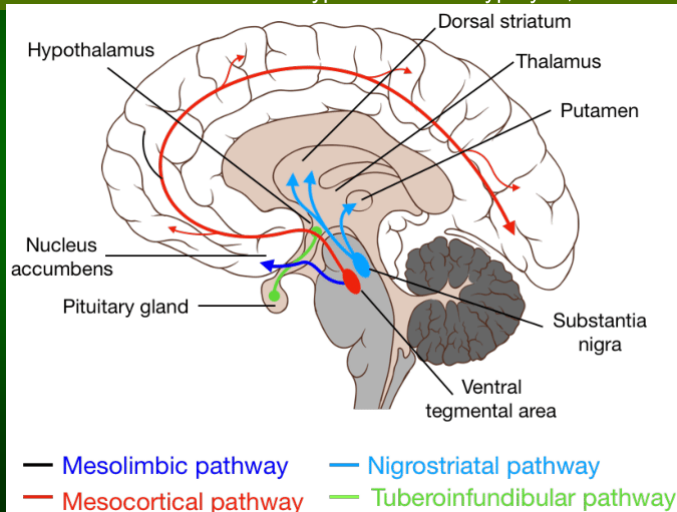
Mechanismy účinku antipsychotik

konvenční antipsychotika (sedativní, incizivní)	• dobře ovlivňují pozitivní příznaky (bludy, halucinace a dezintegraci myšlení), nepůsobí dostatečně na negativní příznaky, afektivitu a kognitivní funkce. • blokáda postsynaptických D_2 receptorů – eliminace nadměrného dopaminu v <u>mesolimbické dráze</u> – potlačení pozitivních symptomů • blokáda D receptorů v dráze mezokortikální, tuberoinfundibulární a nigrostriální – nežádoucí účinky
antipsychotika 2. generace (atypická antipsychotika) (blokátory $D_{2/3}$, SDA, MARTA, dopaminoví dualisté)	• mají širší terapeutickou účinnost - kromě ovlivnění pozitivních příznaků ovlivňují také negativní příznaky, kognitivní a afektivní projevy schizofrenie • blokáda postsynaptických D_2 receptorů v <u>mesolimbické dráze</u> • blokáda $5-HT_{2A}$ receptorů a zvýšené uvolňování DA → zvýšení dopaminergní aktivity v dráze <u>mesokortikální</u> - potlačení negativních symptomů a menší vedlejší účinky (zvýšení aktivity v nigrostriální dráze -↓EPS) • vazba na další receptory (účinnost v terapii afektivních symptomů, zlepšení kognitivních funkcí)

34

Dopaminergní systém v mozku

1. **mesolimbická** - z VTA do nucleus accumbens; pozitivní symptomy
2. **mesokortikální** - z VTA do frontální kůry; negativní, kognitivní a afektivní symptomy
3. **nigrostriální** - ze substantia nigra do bazálních ganglií nebo striáta; kontrola pohybů
4. **tuberoinfundibulární** - hypotalamus → hypofýza; kontrola sekrece prolaktinu aj.



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopaminergic_pathways.svg#file

35

Receptorové systémy ovlivněné antipsychotiky 2. generace

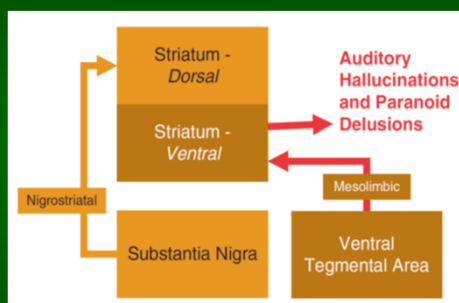
risperidon	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (inv. ag.), 5-HT ₇ , α ₁ , α ₂
paliperidon	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (inv. ag.), H ₁ , α ₁ , α ₂
sertindol	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₃ , α ₁
ziprasidon	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₇ , D ₃ , α ₁ , NRI, SRI
loxapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₄ , α ₁ , M ₁ , H ₁ , NRI
zotepin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , α ₁ , H ₁ , NRI
klozapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , α ₁ , α ₂ , M ₁ , H ₁
olanzapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₆ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅ , α ₁ , M ₁₋₅ , H ₁
quetiapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , α ₁ , α ₂ , H ₁
aripiprazol	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , α ₁ , α ₂ , H ₁
brexpiprazol	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} , 5-HT ₇ , α _{1A} , α _{1B} , α _{1D} , α _{2C} , H ₁
kariprazin	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₇ , α _{1A} , H ₁

Některá jsou účinná i při **depresivní poruše** nebo **bipolární afektivní poruše**.
Aripiprazol: „dopaminový stabilizátor“ – (1) kompetice s DA při vysokých konc. DA, (2) aktivace DA receptorů při nízké konc. DA.

36

Dopaminová hypotéza psychóz

- Dopaminová hypotéza předpokládá dopaminovou hyperaktivitu v mesolimbické dráze.
- Psychotické symptomy jsou výsledkem hyperaktivace dopaminergní mezolimbické dráhy (která projektuje z ventral tegmental area (VTA) do ventrálního striáta.



Stahl SM. CNS Spectrums (2018), 23, 187–191.

37

HALUCINOGENY

38

Halucinogeny

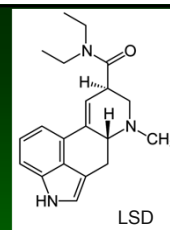
Halucinogeny jsou látky vyvolávající psychickou alteraci (změny emotivity, vnímání, myšlení, chování a jednání) až do stadia toxické psychózy. Právě halucinace se ale objevují zřídka (u deliriantů).

1. **Psychedelika:** mysl měnící látky (zjevují skryté, ale reálné aspekty myslí): diethylamid kyseliny D-lysergové (LSD), psilocybin, dimethyltryptamin (DMT), meskalin, 2,5-dimetoxi-4-methylamfetamin (DOM) a řadu dalších tryptaminů, fenylethylaminů apod.
2. **Disociační drogy:** redukují (nebo blokuji) signály vědomí jiným částem mozku, především fyzické vnímání; způsobují smyslovou deprivaci, halucinace a snům podobné stavy. Řadí se mezi ně především PCP (andělský prach), ketamin, muscimol (muchomůrka červená), oxid dusný, metoxetamin a dextrometorfan.
3. **Delirogeny:** třída disociačních látek, které působí antagonisticky na acetylcholinové receptory. Někdy jsou nazývány „pravé halucinogeny“ protože působí na běžné vnímání. Některé stavy připomínají lucidní snění. Mezi delirogeny se řadí rulík zlomocný, mandragora, blín černý, durman a ve vysokých dávkách některé farmaceutické drogy.

39

Halucinogeny

- Byly zkoumány za účelem
 - poznání mechanismu vzniku různých psychopatologických poruch, které vznikají nebo se projevují při jejich požívání nebo vysazení
 - léčby depresí, posttraumatických stresových poruch, obsedantně kompulzivních poruch, alkoholismu, závislosti na opiátech a bolestí hlavy a jiných nemocí
- Vzniká nepříliš silná psychická závislost (na LSD vzniká rychle vysoká tolerance, která však rychle mizí).
- Fyzická závislost a abstinenční příznaky po vysazení nevznikají.



40

Halucinogeny

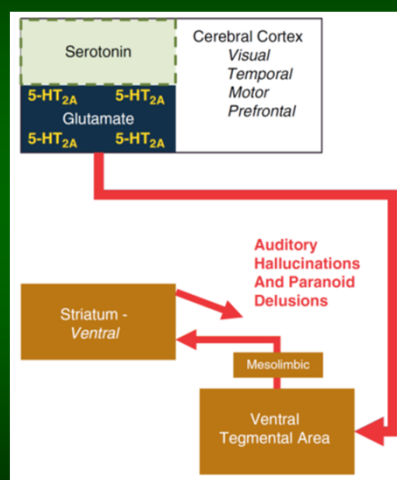
Halucinogeny se váží k řadě různých receptorů:

- Psychedelika jsou především parciální agonisté **5-HT_{2A} receptorů** (např. LSD, diethylamid kyseliny lysergové, ovlivňuje funkci řady receptorů spojených s G-proteiny, včetně všech receptorů dopaminových a noradrenalinových a rovněž většiny serotoninových - v účinných koncentracích hlavně receptory serotoninové 1A, 2A, 2C, 5A a 6) nebo **agonisté kanabinoidních CB₁ receptorů**. Rychlý vznik tolerance na tyto halucinogeny se vysvětluje desenzibilizací 5-HT_{2A} receptorů. **Psychedelické účinky LSD jsou připisovány silnému parciálnímu agonismu 5-HT_{2A} receptorů, pravděpodobně přes zvyšování uvolňování glutamátu v mozkové kůře.**
- Disociační halucinogeny mohou působit jako **antagonisté NMDA receptoru** (oxid dusný, ketamin) nebo **agonisté opioidních kappa receptorů**.
- Delirogeny působí jako **antagonisté muskarinových acetylcholinových receptorů** nebo **agonisté GABA_A receptorů**.

41

Serotoninová hypotéza psychóz

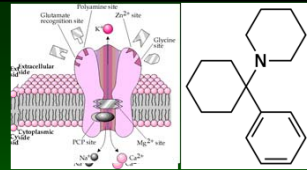
- Serotoninová hypotéza předpokládá hyperfunkci 5-HT_{2A} receptorů v mozkové kůře na glutamátových neuronech.
- Tato nadměrná aktivace 5-HT_{2A} receptorů může být důsledkem nadbytku serotoninu, upregulace 5-HT_{2A} receptorů, nebo účinků psychedelických halucinogenů působících jako agonisté 5-HT_{2A} receptorů.
- Následné uvolňování glutamátu ve VTA může aktivovat mesolimbickou cestu s následným nadbytkem dopaminu ve ventrálním striátu.



Stahl SM. CNS Spectrums (2018), 23, 187–191.

42

Fencyklidin

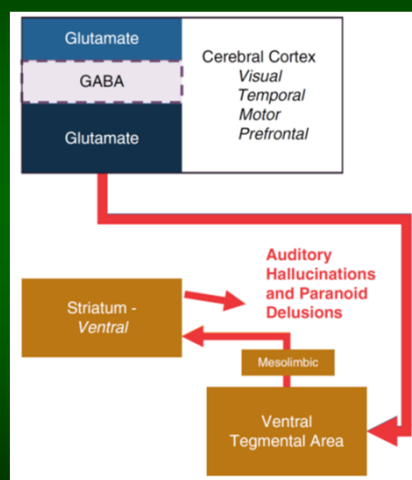


- **Fencyklidin (PCP, andělský prach)**
- **Účinky:** po aplikaci se objevuje euforie a povznesená nálada, předrážděnost, halucinace, analgezie, ztráta soudnosti, zmatenost, blokáda citlivosti na senzorické podněty a bolest. Po delším užívání vznikají psychotické stavy delirantní, manické, paranoidně-halucinatorní (může tedy navodit negativní i pozitivní příznaky schizofrenie).
- Abstinční syndrom se neprojevuje. Závislost na PCP - zřídka.
- **Mechanismus účinku:** **antagonista glutamátových ionotropních NMDA receptorů** - specificky blokuje interní Ca^{2+} -kanál tohoto receptoru a snižuje vtok kalcia do buněk. Tímto způsobem může PCP působit i neuroprotektivně, ale za cenu narušení paměti a vzniku psychózy. Také inhibuje nAChR.
- Účinky PCP vedly k předpokladu, že při schizofrenii může být kromě zvýšené aktivity dopaminového systému také snižena funkce mozkových glutamátergických systémů.

43

Glutamátová hypotéza psychóz

NMDA hypotéza předpokládá hypofunkci NMDA receptorů na GABA interneuronech v mozkové kůře, což může vést k následné nadměrné glutamátové signalizaci do VTA a nadměrná aktivace této cesty může mít za výsledek nadbytek dopaminu ve ventrálním striátu přes mesolimbickou cestu.



Stahl SM. CNS Spectrums (2018), 23, 187–191.

44

ANTIDEPRESIVA

45

Antidepressiva - přímé biochemické účinky

- Jako antidepressiva je v užíváno cca 41 léčiv a další jsou podávána pro posílení a udržení jejich účinků.
- Přímé biochemické účinky antidepressiv:
 1. **inhibice zpětného vychytávání** (reuptake) monoaminových neurotransmiterů
 2. **inhibice metabolismu monoaminových neurotransmiterů**, především inhibice MAO
 3. **agonismus receptorů**, hlavně postsynaptických serotoninových 1A receptorů (5-HT_{1A}), ale také melatoninových nebo sigma receptorů
 4. **antagonismus receptorů**, hlavně postsynaptických serotoninových receptorů typu 2A a 2C (5-HT_{2A} , 5-HT_{2C}) a presynaptických α_2 -adrenergických receptorů ($\alpha_2\text{-AR}$), ale také glutamátových NMDA receptorů
 5. **inhibice či stimulace složek nitrobuněčných signálních cest** podílejících se na neurotransmisí

46

Rozdělení antidepresiv

Podle svých přímých účinků jsou antidepresiva dělena do skupin:

- **TCA** – tricyklická antidepresiva (imipramin, klomipramin, amitriptylin, dosulepin)
- **TeCA** – tetracyklická antidepresiva (amoxapin, maprotilin)
- **MAOI** – inhibitory monoaminoxidázy (moklobemid)
- **SSRI** – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, citalopram, escitalopram)
- **SNRI** – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin, duloxetin, milnacipran)
- **NRI** – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (reboxetin, teniloxazin, viloxazin)
- **NaSSA** – noradrenergická a specifická serotonergická antidepresiva (tetracyklická antidepresiva, která blokují presynaptické α_2 -AR a současně blokují určité serotoninové receptory) (mianserin, mirtazapin, setiptilin)
- **SARI** – serotoninoví antagonisté (5-HT_2) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (také parc. agonista 5-HT_{1A}) (trazodon, nefazodon)
- **NDRI** – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropion)
- **NDI** – noradrenalinové a dopaminové disinhibitory (antagonisté 5-HT_{2C} receptorů, které normálně inhibují uvolňování NA a DA); např. melatoninový agonista a selektivní serotoninový antagonist (5-HT₂) (MASSA, agomelatin)
- **MMA** – multimodální antidepresiva - kombinují více mechanismů účinku-serotoninové modulátory a stimulanty (vortioxetin, vilazodon)
- **Jiné**: tianeptin (glutamatergický modulátor), ketamin (antagonista NMDA receptorů), extrakt z třezalky (hypericin, hyperforin a flavonoidy – MAOI, inhibice reuptake monoaminů, glutamátová a GABA neurotransmise, ...)

47

Serotonergní účinky antidepresiv

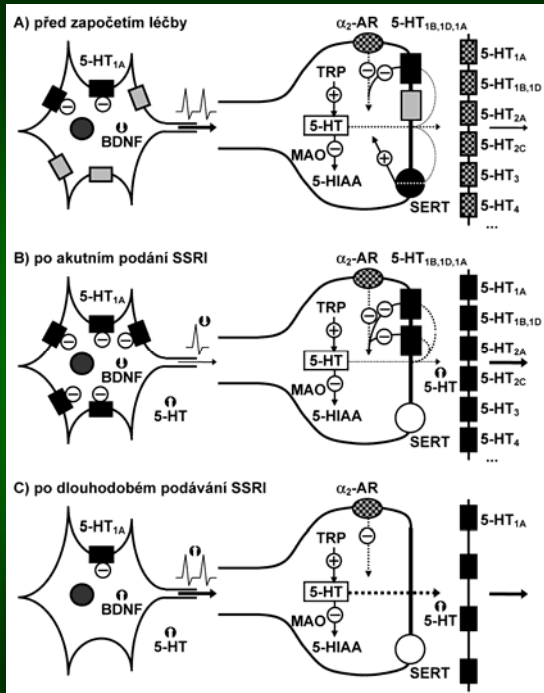
- **Blokáda SERT antidepresivy vede ke zvýšení mimobuněčných koncentrací serotoninu a následně ke zvýšené aktivitě všech typů serotoninových receptorů v mozku. Tyto účinky mohou být zesíleny antagonisty presynaptických α_2 -adrenoceptorů nebo MAOI.**
- **Klíčový serotoninový receptor v antidepresivní odezvě je postsynaptický 5-HT_{1A} podtyp. Předpokládá se, že za terapeutické účinky serotonergních antidepresiv jsou odpovědné zvýšené aktivační účinky serotoninu na postsynaptické 5-HT_{1A} receptory a desenzibilizace či blokáda 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů.**
- **Aktivace inhibičních 5-HT_{1A} receptorů vede k inhibici kortikálních pyramidových neuronů, které jsou při depresi příliš aktivovány. Inhibice excitačních 5-HT_2 receptorů antagonisty tento efekt podporuje.**
- **Dalším mechanismem, jímž antagonisté 5-HT_{2A} nebo 5-HT_{2C} receptorů mohou uplatnit antidepresivní účinky je zvýšení uvolňování dopaminu a noradrenalinu v prefrontální kůře, neboť serotonin může inhibovat uvolňování dopaminu a noradrenalinu např. přes aktivaci 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů na inhibičních GABAergních interneuronech .**

48

Receptorové účinky SSRI

Blokáda SERT antidepresivy vede ke zvýšení mimobuněčných koncentrací serotoninu a následně ke zvýšené aktivaci všech typů serotoninových receptorů v mozku. Předpokládá se, že za terapeutické účinky serotoninergních antidepresiv jsou odpovědné zvýšené aktivační účinky serotoninu na postsynaptické 5-HT_{1A} receptory a desenzibilizace či blokáda 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů.

Rozdílné změny v odezvě somatodendritických a postsynaptických 5-HT_{1A} receptorů ukazují, že 5-HT_{1A} receptory v mozku mají různé farmakologické vlastnosti.



49

Poruchy nálady – monoaminová hypotéza

- Vzhledem k nedostatku jiných přesvědčivých vysvětlení pro úbytek monoaminů při depresi, lze předpokládat, že primárním procesem vedoucím ke snížení monoaminů je **zvýšená hustota a aktivita MAO-A**.
- Zdokonalená monoaminová hypotéza (2006) předpokládá, že zvýšené hladiny MAO-A mohou být brány jako obecný proces snižující monoaminy v mozku (bez vztahu k určitým symptomům), zatímco regionální hustota monoaminových transportérů (především SERT) má selektivní vliv na jednotlivé monoaminy (se silným vztahem k určitým symptomům depresivní poruchy).
- Pro vysvětlení, proč je životní stres prediktorem pro depresivní epizodu u některých osob, byly studovány **interakce gen x prostředí**. Předpokládá se, že polymorfismus genu pro serotoninový přenašeč (serotonin-transporter-linked promoter region, 5-HTTLPR) může zmírnit vliv nepříznivého prostředí na vývoj deprese.

50

Postreceptorové účinky antidepresiv

- Na synaptickou transmissi však nemají výrazný vliv některé látky používané v léčbě bipolární afektivní poruchy, jako je lithium (Li), antikonvulziva kyselina valproová (VPA) a karbamazepin a elektrokonvulzivní terapie (ECT).
- Navíc dlouhodobě existuje nedostatek významnějších pokroků ve vývoji nových, účinnějších léků pro poruchy nálady.
- Tyto skutečnosti vedly k orientaci výzkumu na úlohu **nitrobuněčných signálních kaskád** a nemonoaminergních systémů v patofyziologii a léčbě poruch nálady.

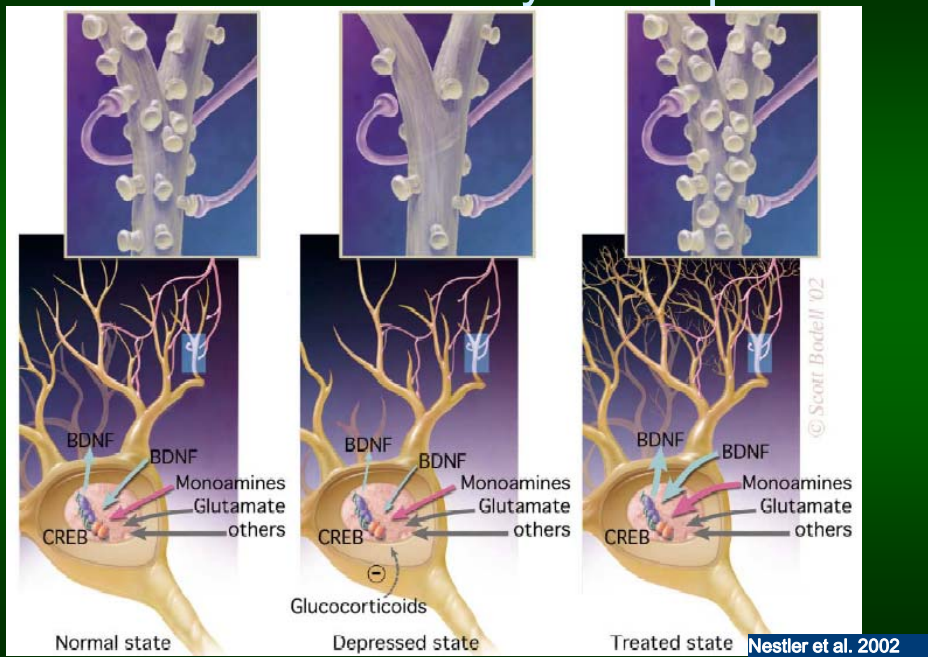
51

NEUROTROFNÍ HYPOTÉZA

- **Neurotrofní hypotéza deprese**: Náchylnost k depresi může vzniknout v důsledku poškození neuronů, např. po chronickém stresu, dlouhodobém zvýšení hladin glukokortikoidů, hypoglykémii, ischemii, účinkem neurotoxinů nebo některých virových infekcí apod.
- Terapeutické účinky různých antidepresiv se potom uskutečňují přes zvýšení funkce serotoninového a noradrenalinového systému vedoucí ke zvýšené aktivitě transkripčního faktoru **CREB**, zvýšené expresi neurotrofinu **BDNF** a jeho receptoru **trkB** a tím i zvýšené plasticitě neuronů a následné obnově jejich buněčných funkcí.

52

Neurotrofní účinky antidepressiv



53

STABILIZÁTORY NÁLADY

54

Neurotrofní a neuroprotektivní účinky stabilizátorů nálady

- **Stabilizátory nálady (thymoprofylaktika):** lithium, valproát, karbamazepin, lamotrigin, některá atypická antipsychotika (risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, ziprasidon)
- Je dlouho známo, že **lithium** je nekompetitivní inhibitor **inositolmonofosfatasy** a navíc lithium i valproát snižují transport **myo-inositolu** do buněk; tyto účinky vedou ke snížení aktivity PKC.
- Lithium zvyšuje buněčnou odolnost také zeslabením **NMDA** zprostředkované excitotoxicity.
- Zvýšení koncentrací **N-acetylaspartátu** v šedé hmotě po chronickém podávání lithia potvrzuje jeho silné neuroprotektivní a neurotrofní účinky u lidí.
- Lithium také zvyšuje hipokampální **neurogenezi**.

Zarate et al. 2006

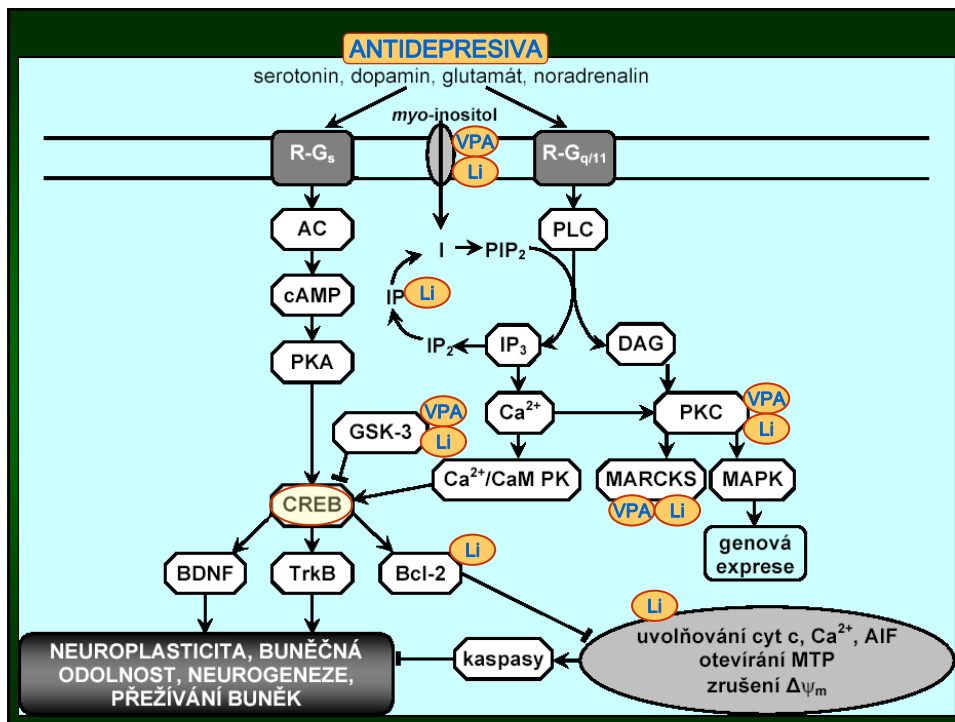
55

Neurotrofní a neuroprotektivní účinky stabilizátorů nálady

- Lithium i valproát v terapeutických koncentracích silně aktivují **neurotrofní signální kaskádu** i jiné signální cesty a transkripční faktory.
- Lithium a valproát inhibují **GSK-3**, což má rovněž neuroprotektivní účinky.
- Lithium výrazně zvyšuje koncentrace cytoprotektivního proteinu **Bcl-2**.
- Lithium přes účinky na Bcl-2 a p53 (proapoptotický protein) působí na mitochondrie jako **stabilizátor membránové integrity** a předchází otevírání mitochondriálních pórů MTP (klíčový děj v buněčné smrti).
- Sdíleným biochemickým cílem ovlivněným dlouhodobým podáváním lithia i valproátu je signální cesta zahrnující **proteinkinasu C (PKC)**.

Einat and Manji 2006

56



57

Časový sled základních procesů a změn spojených a účinky různých antidepresiv

přímé účinky:

- inhibice přenašečů monoaminových neurotransmiterů (SERT, NAT, DAT)
- inhibice MAO
- aktivace receptorů (5-HT_{1A}, sigma)
- blokáda receptorů (α_2 -AR, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, NMDA)
- nitrobuněčné působení

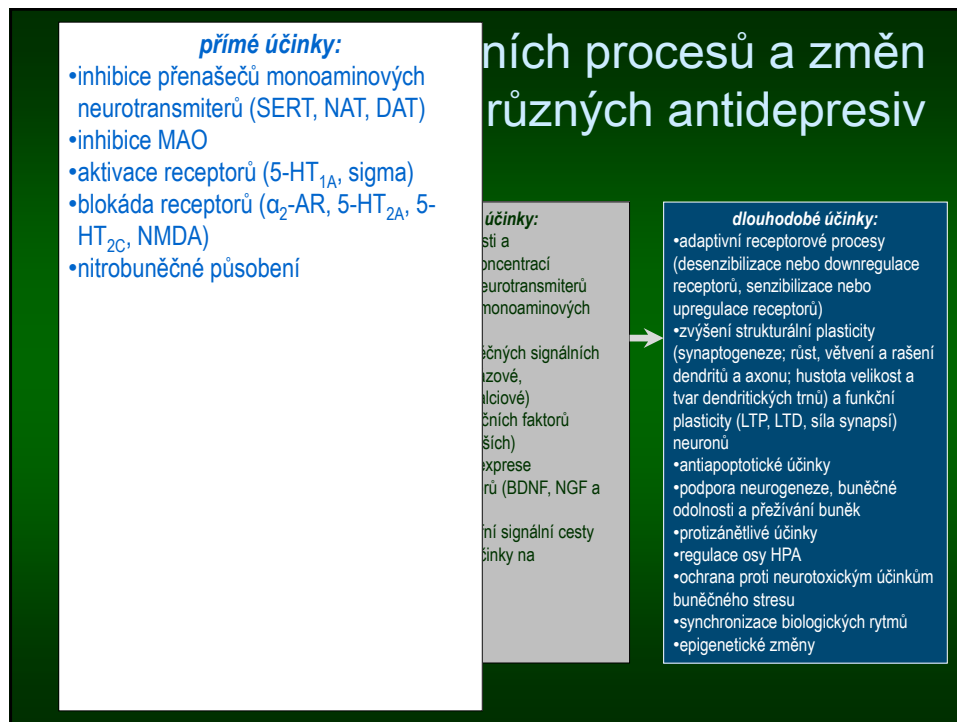
časné účinky:

- zvýšení dostupnosti a mimobuněčných koncentrací monoaminových neurotransmiterů
- zvýšení aktivity monoaminových receptorů
- aktivace nitrobuněčných signálních cest (adenylátcyklázové, fosfoinozitolidové, kalciové)
- aktivace transkripčních faktorů (CREB, AP-1 a dalších)
- zvýšené genové exprese neurotrofních faktorů (BDNF, NGF a dalších)
- aktivace neurotrofní signální cesty
- zpětnovazebné účinky na neurotransmisí

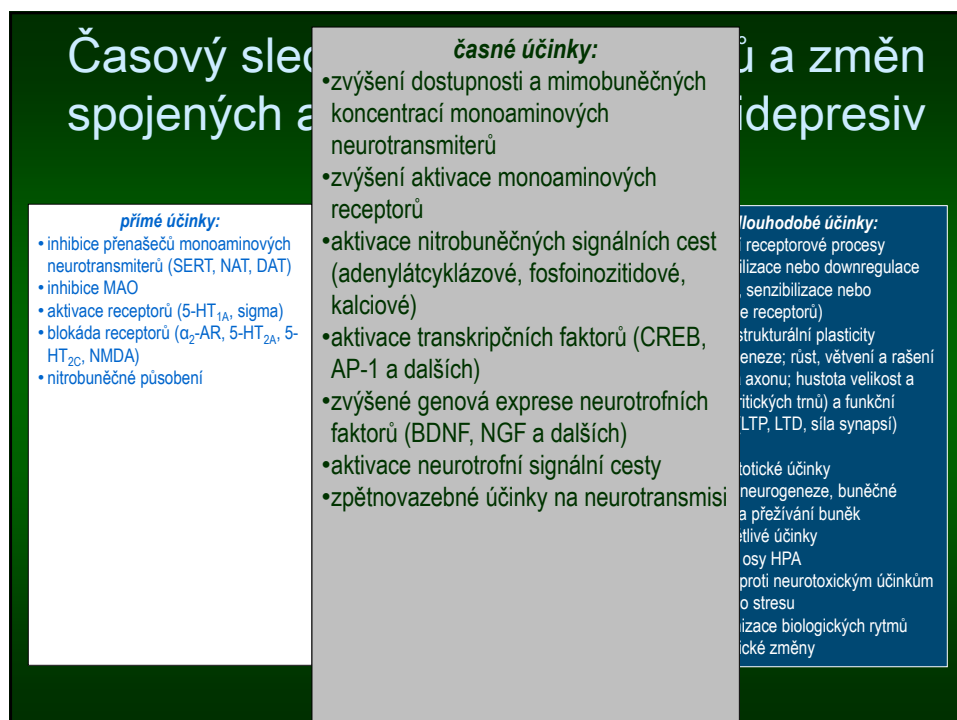
dlouhodobé účinky:

- adaptivní receptorové procesy (desenzibilizace nebo downregulace receptorů, senzibilizace nebo upregulace receptorů)
- zvýšení strukturální plasticity (synaptogeneze; růst, větvení a rašení dendritů a axonu; hustota velikost a tvar dendritických tmů) a funkční plasticity (LTP, LTD, síla synapsí) neuronů
- antiapoptotické účinky
- podpora neurogenese, buněčné odolnosti a přežívání buněk
- protizánětlivé účinky
- regulace osy HPA
- ochrana proti neurotoxickým účinkům buněčného stresu
- synchronizace biologických rytmů
- epigenetické změny

58



59



60

Časový sled základních spojených a účinky rů

přímé účinky:

- inhibice přenašečů monoaminových neurotransmiterů (SERT, NAT, DAT)
- inhibice MAO
- aktivace receptorů (5-HT_{1A}, sigma)
- blokáda receptorů (α₂-AR, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, NMDA)
- nitrobuněčné působení

časné účinky

- zvýšení dostupnosti a mimobuněčných koncentrací monoaminových neurotransmiterů
- zvýšení aktivace monoaminových receptorů
- aktivace nitrobuněčných cest (adenylátcyklázové, fosfoinozitolové, kalciové)
- aktivace transkripčních (CREB, AP-1 a dalších)
- zvýšené genová expresce neurotrofních faktorů (BDNF a dalších)
- aktivace neurotrofní signalizace
- zpětnovazebné účinky na neurotransmisí

dlouhodobé účinky:

- adaptivní receptorové procesy (desenzibilizace nebo downregulace receptorů, senzibilizace nebo upregulace receptorů)
- zvýšení strukturální plasticity (synaptogeneze; růst, větvení a rašení dendritů a axonu; hustota velikost a tvar dendritických trnů) a funkční plasticity (LTP, LTD, síla synapsí) neuronů
- antiapoptotické účinky
- podpora neurogeneze, buněčné odolnosti a přežívání buněk
- protizánětlivé účinky
- regulace osy HPA
- ochrana proti neurotoxickým účinkům buněčného stresu
- synchronizace biologických rytmů
- epigenetické změny

61

ANXIOLYTIKA

62

Další anxiolytika

■ Buspiron

- parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů (+ antagonist presynaptických D2, D3 a D4; parciální agonista α_1 -AR)
- pomalý nástup účinku
- srovnatelný s BZ, nevyvolává závislost
- bezpečný i pro podání starším pacientům

■ Meprobamát

- vazba ke GABA_A (i přímá aktivace); inhibitor reuptake adenosinu
- karbamátový derivát, s nižší účinností než BZ
- dosti sedativní, s rizikem vzniku závislosti

■ Hydroxyzin

- silný inverzní agonista H1 receptoru; antagonist 5-HT_{2A}, D2 a α_1 -AR
- anxiolytikum s rychlým nástupem účinku, nezpůsobující závislost

65

HYPNOTIKA

66

Hypnotika

- Psychotropní látky primárně navozující spánek, v nižších dávkách sedaci a inhibici anxiety

1. generace	barbituráty, chloralhydrát, klomethiazol
2. generace	BZ (krátkodobě působící): triadazolam, midazolam, cinalozepam
3. generace	Z-hypnotika: zolpidem, zopiklon, zaleplon (podobný mechanismus účinku ja BZ)
Psychofarmaka působící hypnoticky	antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika, melatonin

67

Z-hypnotika

- Patří mezi krátkodobě působící nebenzodiazepinová hypnotika, která potencují inhibiční účinky GABA vazbou na receptory GABA_A. Účinkují přes jiné vazebné místo než benzodiazepiny, jako pozitivní alosterické modulátory tohoto receptoru).

Pozn.:

- Termíny "BZ receptor", "GABA/BZ receptor" a "ω receptor" se v současnosti již nepoužívají a termín "benzodiazepinový receptor" byl nahrazen pojmem "benzodiazepinové místo".
- Periferní benzodiazepinový receptor (PBR) je nyní označován jako translokační protein (TSPO) – nachází se hlavně ve vnější mitochondriální membráně a transportuje cholesterol do mitochondrií.

68

NEUROPROTEKTIVA

69

Neuroprotektiva

- Neuroprotektiva chrání neurony před poškozením, zlepšují metabolismus buněk a průtok krve mozkem. Zlepšují kognitivní funkce a vigilitu vědomí.
- Lze je rozdělit na:
 - nootropika
 - antioxidanty
 - antagonisty NMDA receptorů
 - centrální vasodilatancia
 - inhibitory acetylcholinesteras

70

Neuroprotektiva: Nootropika

- Ovlivňují především kvalitativní **poruchy vědomí** (delirium, zmatenost), ale i kvantitativní poruchy vědomí a procesy učení, paměti, motivace a pozornosti.
- **Nootropika zlepšují bioenergetický potenciál buněk CNS:**
 - ovlivněním aktivity neuronů (metabolismus, mitochondriální funkce, využití kyslíku, neurotransmitery)
 - zlepšením průtoku krve v mozku
 - inaktivací reaktivních forem kyslíku a dusíku
- Indikace: stavy porušeného vědomí, včetně delirií při odvykacím stavu, stavů po intoxikacích, např. CO; stavy s poruchami paměti např. v časných stádiích demence a u stavů posttraumatických, postintoxikačních, pooperačních apod.
- Jsou málo toxické, mohou vyvolat nespavost, projevy psychického napětí, aj.

71

Neuroprotektiva: Nootropika

Velmi heterogenní skupina léčiv, někdy nazývaná také kognitiva („cognitive enhancers“).

- **Piracetam** (zvyšuje metabolismus glukózy, tvorby ATP, zlepšuje průtok krve mozkem, ...)
- **Extrakty Ginkgo biloba** (zlepšení kognitivních funkcí)
- **Pyritinol** (zvyšuje regionální prokrvení mozkové tkáně)
- **Dihydrované námelové alkaloidy**: **nicergolin**, **dihydroergotoxin** (ovlivňují adrenergní a serotonergní receptory, inhibice aktivace trombocytů, inhibice fosfodiesteráz, zlepšení utilizace glukózy)
- **Vazodilatancia** (zvýšený průtok krve)

72

Neuroprotektiva: Antioxidanty

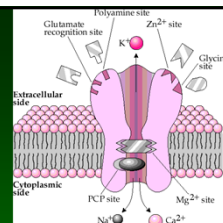
- Chrání neurony před oxidačním stresem (volnými kyslíkovými radikály) zvýšením aktivity glutathionperoxidasy.
- **Vitamin E**
- **Selegilin**: ireversibilní inhibitor MAO-B – zvýšení koncentrace dopaminu v mozku, brání apoptóze, potencuje tvorbu neurotrofinů; indikace: Parkinsonova choroba, Alzheimerova demence

73

Neuroprotektiva: Antagonisté NMDA receptorů

Memantin:

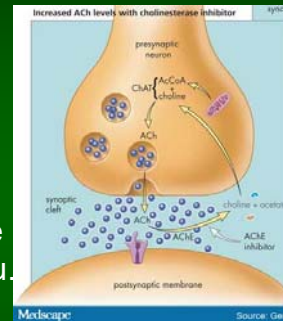
- brání excitotoxickému působení glutamátu a kalcia; léčba vaskulární demence, zlepšení vigily vědomí.
- necholinergní alternativa léčby AD
- **antagonista NMDA receptorů** – bloádou receptorů brání nadměrnému influxu kalcia do neuronů, snižuje excitotoxicitu glutamátu
- umožňuje fyziologické funkce glutamátu
- indikace: léčba středně těžkých až těžkých forem AD
- obvykle dobře snášen



74

Neuroprotektiva: Inhibitory acetylcholinesteras

- **Potlačují biodegradaci acetylcholinu v mozku.**
- Ovlivňují příznivě kognitivní funkce (vizuálně motorické dovednosti, učení, řeč, psychomotorické tempo a paměť).
- Používají se u pacientů s mírnou či středně těžkou formou demence Alzheimerova typu.
- Nežádoucí účinky jsou například průjem, nespavost, pocit na zvracení, zvracení, závratě a další.
- Příklady: donepezil, rivastigmin, galantamin, metrifonát, fyzostigmin, eptastigmin



75

ZNEUŽÍVANÉ PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY

76

Zneužívané psychoaktivní látky

- **Závislost na drogách** lze definovat jako stav, v němž užívání látek, které může vést jak k produkci příjemných pocitů, tak k redukci nepříjemných pocitů, je charakterizováno těmito dvěma nezbytnými a postačujícími podmínkami:
 1. **opakovaná neschopnost kontrolovat užívání jedné nebo více drog,**
 2. **pokračování v užívání drog bez ohledu na významné škodlivé důsledky.**
- **Konečnou společnou neurochemickou cestou pro upevňování návyku, uspokojení a vyvolání příjemných prožitků je v mozku mesolimbická dopaminová projekce.**
- Předpokládá se, že v procesech závislosti má kromě dopaminergního systému úlohu i endogenní opioidní systém, stresové mechanismy a mnoho dalších neurotransmiterů, neuromodulátorů a jejich receptorů.

77

Zneužívané psychoaktivní látky

Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek (F10-F19 dle MKN-10):

F10.	Poruchy vyvolané požíváním alkoholu
F11.	Poruchy vyvolané požíváním opoidů
F12.	Poruchy vyvolané požíváním kanabinoidů
F13.	Poruchy vyvolané užíváním sedativ nebo hypnotik
F14.	Poruchy vyvolané požíváním kokainu
F15.	Poruchy vyvolané požíváním jiných stimulancií (včetně kofeinu)
F16.	Poruchy vyvolané požíváním halucinogenů
F17.	Poruchy vyvolané užíváním tabáku
F18.	Poruchy vyvolané užíváním organických rozpouštědel
F19.	Poruchy vyvolané požíváním několika látek a požíváním jiných psychoaktivních látek

78

Hlavní třídy návykových látek

hlavní třída	typický zástupce	primární místo účinku
psychostimulancia	kokain, amfetamin, metamfetamin	membránové přenašeče pro monoaminové neurotransmitery
	nikotin	nikotinový acetylcholinový receptor
	kofein	fosfodiesterasa, antagonist adenosinových receptorů
kanabinoidy	Δ^9 -tetrahydrokanabinol	kanabinoidní receptor CB ₁
halucinogeny	diethylamid kyseliny lysergové	serotoninové a jiné receptory
	fencyklidin	glutamátový NMDA receptor, lipidová dvojná vrstva
opioidy	morfin, kodein, heroin, metadon	opioidní receptory
alkohol	etanol	ligandem řízené iontové kanály (modulace GABA _A a NMDA receptorů), lipidová dvojná vrstva
barbituráty, benzodiazepiny	alprazolam, klonazepam, diazepam, meprobamat, fenobarbital, flunitrazepam	modulace GABA _A receptoru
prchavé syntetické látky	organická rozpouštědla, lepidla	více míst, vč. excitačních ionotropních glutamátových receptorů nebo inhibičních GABA _A receptorů
anabolické steroidy		
kombinace několika látek a jiné psychoaktivní látky		

79

KANABINOIDY

80

Kanabinoidy

- **Kanabinoidy** – v širším smyslu všechny aktivátory kanabinoidních receptorů
- 1. **Fytokanabinoidy** – přírodní, v konopí setém (*Cannabis sativa*) – hlavní psychoaktivní složkou je Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC, THC)
- 2. **Syntetické kanabinoidy** – s chemickou strukturou podobnou i nepodobnou THC
- 3. **Endokanabinoidy** - endogenní ligandy kanabinoidních receptorů

81

Historie

1937-1940	identifikace prvních kanabinoidů
1941	syntéza prvního syntetického kanabinoidu
1964	odhalení přesné chemické struktury Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC)
1988	průkaz kanabinoidních receptorů v mozku
1990	klonování kanabinoidního receptoru typu 1 (CB ₁)
1992	objev prvního endogenního kanabinoidu (anandamidu)
1993	klonování kanabinoidního receptoru typu 2 (CB ₂)
1994	vývoj prvního syntetického antagonisty CB ₁ receptorů
1995	objev dalšího endogenního kanabinoidu (2-arachidonoylglycerolu)

82

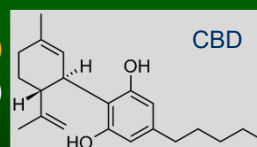
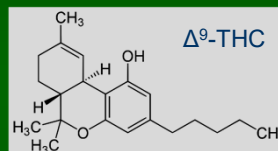
Fytokanabinoidy: Chemické složky konopí



Konopí obsahuje alespoň 489 chemických složek, z nichž 70 jsou kanabinoidy (EISOHLY and SLADE 2005)

■ Podtřídy kanabinoidů:

- typu kanabigerolu (CBG)
- typu kanabichromenu (CBC)
- typu kanabidiolu (CBD)
- typu Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC)
- typu Δ^8 -tetrahydrokanabinolu (Δ^8 -THC)
- typu kanabinolu
- jiné kanabinoidy



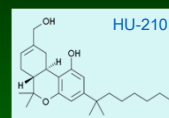
■ Psychoaktivní účinky konopí jsou vztaženy k obsahu Δ^9 -THC.

83

Syntetické kanabinoidy

■ **HU-210:**

- agonista CB receptorů s vyšší afinitou oproti jiným kanabinoidům
- 100 -800 krát účinnější než THC
- nejvíce studovaný syntetický analog klasických fytokanabinoidů



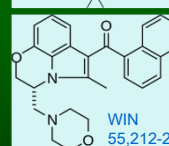
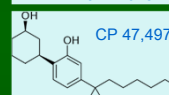
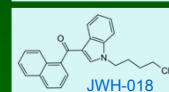
■ **JWH-018:** plný agonista CB₁ i CB₂ receptorů

■ **JWH-073:** parciální agonista CB₁ i CB₂ receptorů

■ **CP 47,497:** silný agonista CB₁ receptorů

■ **WIN55,212-2:**

- nejznámější syntetický kanabinoid ze skupiny aminoalkylindolů
- vysoká afinita pro CB₁ i CB₂ receptory



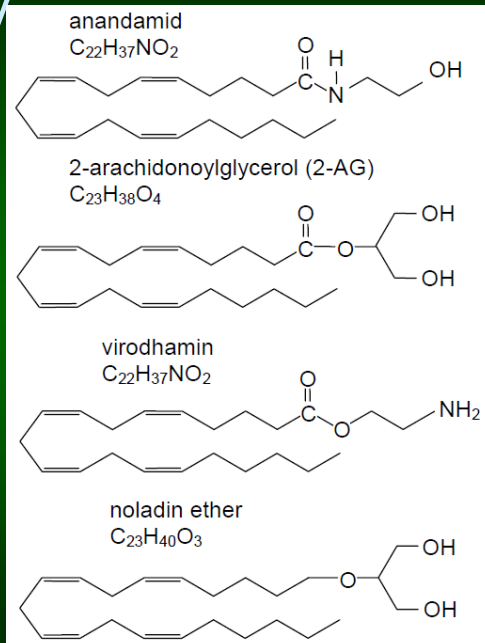
Ví se málo o psychotropních a jiných účincích syntetických kanabinoidů.

Zneužívání: **Spice** (1,1-dimethyloctyl homolog CP 47,497, HU-210, JWH-018, JWH-073).

84

Endokanabinoidy

- **anandamid** (1992)
(arachidonyletanolamid)
- **2-arachidonoylglycerol** (1995)
- **virodhamin**
(*O*-arachidonylethanolamine, 2002)
- **noladin ether**
(2-arachidonoylglycerylether, 2001)
- **N-arachidonoyldopamine (NADA)** (2000)
- oleamid, *N*-oleoyldopamine a další



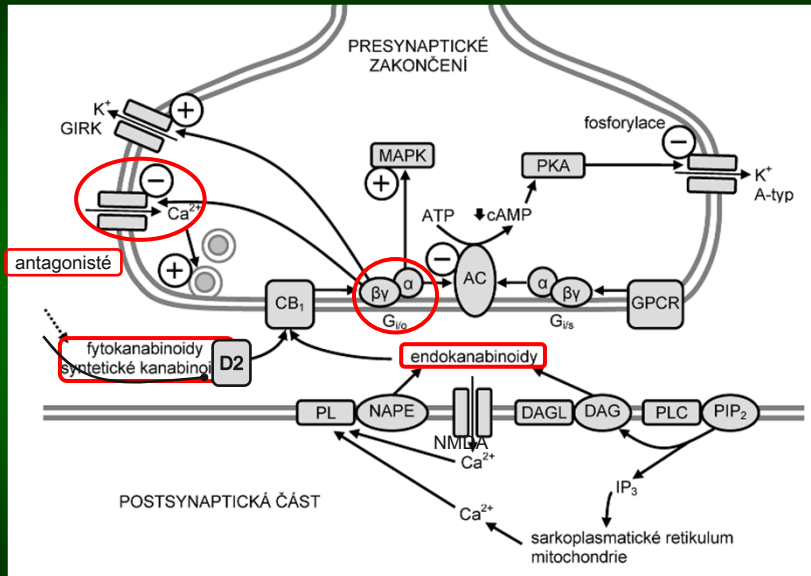
85

Mechanismy účinku kanabinoidů

- Endokanabinoidy jsou **retrográdní transmitery**, neboť působí proti běžnému toku neurotransmiterů v synapsi.
- Endokanabinoidy jsou uvolňovány z postsynaptických buněk a působí na presynaptické buňky. Aktivace presynaptických kanabinoidních receptorů dočasně snižuje množství uvolňovaných konvenčních neurotransmiterů.
- Tento systém umožňuje postsynaptické buňce kontrolovat její vlastní synaptický vstup. Výsledný účinek závisí na tom, který konvenční neurotransmiter je kontrolován. Např. pokud je redukováno uvolňování inhibičního transmiteru GABA, potom je výsledným efektem **zvýšení excitability**. Oproti tomu, pokud je sníženo uvolňování excitačního neurotransmiteru glutamátu, potom je výsledným efektem **snížení excitability** buňky uvolňující endokanabinoid.

86

Mechanismy účinku kanabinoidů



Depolarizací indukovaná suprese inhibice na GABAergních zakončeních.
Depolarizací indukovaná suprese excitace na glutamatergních zakončeních.

87

PSYCHOSTIMULANCIA

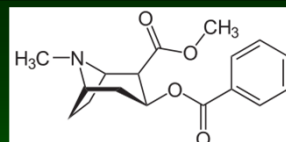
88

Psychostimulancia

- Psychostimulancia zvyšují či upravují vigilitu (bdělost); způsobují urychlení motoriky, myšlení (zvýšení chyb ve výkonnostních testech).
- Indikace:
 1. Hyperaktivní děti s poruchou pozornosti (ADHD)
 2. Narkolepsie, hypersomnie
- Patří mezi ně:
 - kokain
 - amfetamin (levo- a dextro-amfetamin)
 - fenmetrazin
 - metamfetamin
 - efedrin
 - mezokarb
 - methylfenidát
 - modafinil
 - extáze
 - nikotin a další.

89

Kokain



- **Kokain** (benzoyllecgoninmetyléster) – alkaloid jihoamerického keře Koka pravá.
- Účinky: stimuluje CNS, potlačuje chuť k jídlu; vyvolává euforii, zvýšenou bdělost, pocit nesmírné síly, zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence, zvýšení sexuálního zájmu a potěšení ze sexu.
- Základem účinku v CNS je zesílený výdej **dopaminu**:
 1. **inhibuje reuptake dopaminu (i 5-HT a NA)**
 2. **obrací funkci přenašečů DA, 5-HT nebo NA**
 3. **blokuje napětově řízené Na⁺-kanály**
 4. **vyvolává zvýšený výdej dopaminu z váčků v neuronech**
 5. **ovlivňuje receptory sigma, NMDA, D1**
- Opakovaná intoxikace kokainem vede ke vzniku **tolerance**; někdy dochází ke vzniku **senzitizace**, kdy běžná dávka kokainu vyvolá stav akutní paranoidní psychózy.
- Dlouhodobé podávání kokainu vede také k **desenzibilizaci (downregulaci) dopaminových receptorů**.
- Vzniká silná psychická závislost, ale nevzniká fyzická závislost. Při chronickém užívání kokainu se mohou objevit **deprese**.

90

Amfetaminy

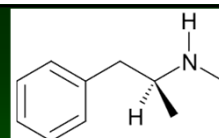
Účinky podobné jako kokain, včetně vedlejších účinků, toxicity a abstinenčního syndromu. Euforie vyvolaná amfetaminy je ale menší než u kokainu.

Mechanismy účinku:

1. **Zvyšují uvolňování dopaminu** do synaptické štěrbiny (což je považováno za jejich hlavní mechanismus působení):
 - uvolňováním ze synaptických váčků a/nebo
 - obrácením membránového transportu
2. Mají také vliv na **uvolňování serotoninu** (obrácení funkce serotoninového přenašeče) a slabší vliv na uvolňování noradrenalinu a glutamátu.
3. Také dochází k **inhibici MAO**.

91

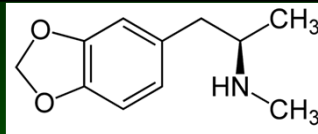
Metamfetamin



- Účinky: pocit zvýšení výkonnosti (jak fyzické, tak psychické), hovornost, potlačení pocitu únavy a chuti k jídlu, zvýšená bdělost, při vyšších dávkách potřeba překotné činnosti, neklid a nespavost.
- Viditelné příznaky užívání: rozšířené zornice, zrychlený tep, třes, pocení, bledost a hubnutí.
- Mechanismus účinku: **spouští kaskádu uvolňování dopaminu, serotoninu a noradrenalinu; inhibuje reuptake monoaminů a MAO; je vysoce aktivní v mesolimbické cestě odměny**
- Pervitin nemá fyzické abstinenční příznaky, ale vyvolává silnou psychickou závislost a toleranci - vyvíjí se rychle a přetrvává.
- Toxický syndrom: hluboké změny v chování, vizuální, sluchové a hmatové halucinace, spojené s pocitem paniky, agrese, neustálého pocitu ohrožení (tzv. stíhy).
- Poškozuje srdce, játra a zubní sklovinu, oslabuje imunitní systém.
- Hlavním psychickým rizikem je plíživě rostoucí paranoia, deprese, úzkost a halucinace.

92

Extáze



- Extáze = 3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin (MDMA).
- Mechanismus účinku: **inhibice reuptake serotoninu a jeho obrácený směr membránového přenosu** (totéž i pro dopamin a noradrenalin).
- **Zvýšená serotonergní aktivita** vyvolává pocity euforie a sounáležitosti s okolím. Mezi nežádoucí účinky patří možnost přehřátí, zhoršení paměti, možnost vzniku deprese a narušení rytmu spánků-bdělost.
- Účinky: je tlumen vegetativní nervový systém a to s sebou nese změny tepelné regulace a absence pocitu žízně; předpokládá se také neurotoxicita.
- Dlouhodobé časté užívání může vyústit v toxickou psychózu. Extáze není návyková, ale nejedná se o bezpečnou drogu.

93

Jiná psychostimulancia

Modafinil

- Přesný mechanismus účinku není znám.
 - Vliv na podkorovou oblast předního hypothalamu a ncl. caudatus
 - Zvyšuje excitační glutamatergní neurotransmisi
 - Zvyšuje uvolňování monoaminů, ale také zvyšuje histamin v hypothalamu - označován za „látku navozující bdělost“, nikoli za klasické stimulans, jako jsou amfetaminy.
- Potlačuje denní spavost, únavnost bez narušení nočního spánku
- Narkolepsie, syndrom spánkové apnoe, středně těžká až těžká spánková porucha při směnném režimu; léčba hyperaktivity s poruchou pozornosti (ADHD), deprese, závislosti na kokainu, Parkinsonovy nemoci, schizofrenie, poruch spánkového cyklu a chorobné únavy.

Methylfenidát

- Aktivuje a stimuluje aktivační systém retikulární formace.
- **Inhibice zpětného vychytávání DA** a méně NA.
- ADHD, narkolepsie.

Atomoxetin

- **Inhibice zpětného vychytávání NA**, méně 5-HT, trochu i DA
- ADHD

94

OPIOIDY

95

Opioidy

- Afinitu pro opioidy v mozku mají **μ, delta a kappa opioidní peptidové receptory**. Jedná se o receptory spojené s G proteiny, jejichž endogenními ligandy jsou enkefaliny (met-, leu-), dynorfiny a beta-endorfin. Primárním místem působení vztaženým k pocitu uspokojení pro morfin je **μ** receptor.
- Jako návykové látky jsou zneužívány:
 1. přírodní alkaloidy (**morfin, opium, kodein**),
 2. polosyntetické opioidy (**heroin**) nebo
 3. plně syntetické opioidy (fentanyl, metadon).

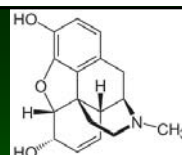
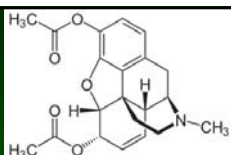
96

Opioidy

- Akutní intoxikace opioidy se projevuje euforií, zčervenáním a svěděním kůže, miózou, ospalostí, snížením dechové frekvence a poklesem tělesné teploty.
- Vzniká těžká psychická závislost, vyvíjí se tolerance; fyzická závislost se projevuje charakteristickým, časově omezeným abstinčním syndromem, který neohrožuje život pacienta.
- Opioidní receptory se mohou readaptovat k normálu, pokud se zamezí dalšímu příjmu opioidů (substituce metadonem nebo buprenofinem v kombinaci s naloxonem; podobné vlastnosti jako metadon má také L-alfa-acetylmetodol acetát).

97

Heroin



- **Heroin** (diacetylmorfin) je v játrech přeměněn na **morfin**, který napodobuje endorfiny (přirozené neurotransmitery). Endorfiny aktivují své receptory na GABA neuronu, což vede ke snížení výdeje GABA a v důsledku toho ke zvýšení výdeje dopaminu. Na rozdíl od endorfinů je morfin velmi pomalu rozkládán.
- Účinky heroinu:
 1. silná euforie (mizí se zvyšováním tolerance)
 2. úleva od bolesti
 3. dýchání
 4. další účinky
- Ovlivnění různých typů neuronů:
 1. endorfinových
 2. GABA
 3. dopaminových

98

Heroin

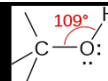
- Heroin je vysoce rozpustný v tucích (způsobeno acetylovými skupinami) → molekuly velmi rychle pronikají hematoencefalickou bariérou.
- Heroin má také účinky tlumící **bolest**:
 - Neurotransmitter, který předání bolestivého podnětu na další neuron umožňuje, je **substance P**.
 - Morfin zablokuje receptory pro substanci P - nemůže proto přenášet bolest. Velký rozdíl mezi heroinem a endorfiny spočívá v tom, že heroin účinkuje proti bolesti mnohem lépe a déle než endorfiny.
- V porovnání s morfinem způsobuje heroin méně nevolnosti, hypotenze, uklidnění, euforie a rozpouští se v menším množství tekutin.

99

DALŠÍ NÁVYKOVÉ LÁTKY

100

Etanol



- **Mechanismus:** není zcela znám, neboť se jedná o látku, která nespecificky působí na řadu neurotransmiterových systémů (dopaminový, serotoninový, endorfinový, acetylcholinový, GABA, glycinový a glutamátový) a inhibuje sodné, draselné a kalciové kanály. **Hlavním farmakologickým účinkem alkoholu je tlumivý účinek na CNS.**
- **GABA:** pozitivní alosterický modulátor GABA_A receptorů; etanol i bez GABA otevírá Cl⁻-kanály a zvyšuje tlumivé účinky na ostatní nervové buňky; etanol + benzodiazepiny → potenciace účinku.
- **Glutamát:** redukce jeho budivých účinků na další neurony (negativní alosterický modulátor NMDA, AMPA a kainátových receptorů); vliv na učení a paměť.
- **Dopamin:** účinky změněné aktivity GABAergního a glutamatergního systému na uvolňování dopaminu v mesolimbické dopaminové dráze. Navíc alkohol zřejmě uvolňuje opioidy a kanabinoidy v systému uspokojení a odměny.
- **Serotonin:** stimulace, jejímž výsledkem je pocit euforie a sounáležitosti s ostatními.
- **Tolerance:** změna struktury GABA receptorů a snížení jejich citlivosti na alkohol.
- **Příznaky z odnětí:** důsledek senzibilizace receptorů. Fyzická závislost doprovázející toleranci je velmi silná a komplexní a vysazení požívání alkoholu může vést až ke smrti.
- Smrtelná dávka etylalkoholu se u dospělého člověka pohybuje mezi 250 – 750 g, což odpovídá přibližně asi 600 – 1800 ml 40% alkoholu, pakliže se toto množství vypije během kratší doby než 30 minut (3,5 – 5 promile).

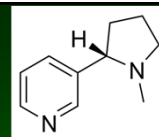
101

Alkohol

- Molekulární mechanismy působení alkoholu (akutní intoxikace, chronické efekty závislosti, tolerance, abstinenční příznaky) nejsou dobře známy, neboť se jedná o látku, která nespecificky působí na řadu neurotransmiterových systémů: dopaminový, serotoninový, endorfinový, GABA a glutamátový.
- **Hlavním farmakologickým účinkem alkoholu je tlumivý účinek na CNS.**
- **GABA:** zvýšení tlumivých účinků na ostatní nervové buňky.
- **Glutamát:** redukce jeho budivých účinků na další neurony (přes NMDA receptory); vliv na učení a paměť.
- **Dopamin:** účinky změněné aktivity GABAergního a glutamatergního systému na uvolňování dopaminu v mezolimbické dopaminové dráze. Navíc alkohol zřejmě uvolňuje opioidy a kanabinoidy v systému uspokojení a odměny.
- **Serotonin:** stimulace, jejímž výsledkem je pocit euforie a sounáležitosti s ostatními.
- Tolerance na alkohol: změna struktury GABA receptorů a snížení jejich citlivosti na alkohol.
- Příznaky z odnětí – důsledek senzibilizace receptorů. Fyzická závislost doprovázející toleranci je velmi silná a komplexní a vysazení požívání alkoholu může vést až ke smrti.
- Smrtelná dávka etylalkoholu se u dospělého člověka pohybuje mezi 250 – 750 g, což odpovídá přibližně asi 600 – 1800 ml 40% alkoholu, pakliže se toto množství vypije během kratší doby než 30 minut (3,5 – 5 promile).

102

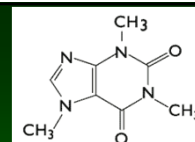
Nikotin



- Nikotin je alkaloid (pyridin-N-metylpyrrolidin) obsažený v tabáku. Jedná se o mitotický jed, který zvyšuje dráždivost CNS. Je velmi toxický (smrtná dávka je 60 mg nikotinu), ale inhalací se do těla dostává tak malá dávka, že akutní otrava nehrozí.
- Nezpůsobuje výraznou fyzickou závislost, ale psychická závislost je silná.
- Nikotin je agonistou nikotinového acetylcholinového receptoru (nAChR), který má interní iontový kanál pro Na^+ , případně i pro K^+ nebo Ca^{2+} . V CNS jsou tyto receptory lokalizovány především presynapticky a modulují uvolňování neurotransmiterů.
- Příčina pro upevňování návyku příjmu nikotinu je podobná jako pro kokain a amfetaminy. Nikotin působí přímo na nikotinové acetylcholinové receptory, které jsou lokalizovány na mesolimbických dopaminergních neuronech, a způsobuje tak uvolňování dopaminu z těchto neuronů, což vede k pocitu uspokojení a požitku.
- Na vzniku závislosti se může podílet také geneticky kontrolovaná aktivita jaterního enzymu CYP2A6, který nikotin odbourává.
- Léčba spočívá ve snaze o snížení abstinenčního syndromu.

103

Kofein



- Kofein je nejrozšířenější stimulační droga.
- Charakteristika závislosti (upevňování návyku, tolerance) je podobná jako pro amfetaminy a kokain, ale závislost je mnohem slabší.
- Dávka 50 až 200 mg zvyšuje psychickou aktivitu, snižuje únavu a ospalost, antagonizuje účinky alkoholu.
- Přinejmenším část stimulačních účinků kofeinu je dána tím, že se jedná o inhibitor fosfodiesterasy (enzymu katalyzujícího hydrolýzu cAMP); hlavní mechanismus působení kofeinu ale spočívá v nespecifickém antagonismu adenosinových receptorů.
- Podobný mechanismus účinku má i teofylin (1,3-dimethylxanthin) obsažený v čaji.
- Kromě inhibičních účinků na fosfodiesterázu způsobuje kofein uvolňování kalcia ze sarkoplazmatického retikula srdečních myocytů.

104

Děkuji za pozornost