

## Klinická psychofarmakologie

Ivo Paclt

### Historie a současnost v psychofarmakologii

Psychofarmakologická léčba znamenala revoluční změnu v terapii duševních poruch a předznamenala současnou podobu psychiatrie, kde vedla psychoterapie, představuje nejčastější formu terapeutické intervence. V psychiatrii se dlouhodobě užíval reserpin v léčbě schizofrenie, chlorpromazin byl zaveden do psychiatrické léčby v padesátých letech, později se objevil imipramin (derivát chlorpromazinu), který byl zpočátku zkoušen jako antipsychotikum, ale prokázala se jeho efektivita v léčbě patologického smutku (deprese).

V dětské psychiatrii byla úspěšně užívána stimulantia již od třicátých let dvacátého století v léčbě hyperaktivity a poruch chování.

U řady poruch v psychiatrii je účinnost farmakologické léčby plně srovnatelná nebo vyšší než v jiných oborech lékařství.

Následující tabulka ukazuje základní skupiny poruch v psychiatrii a jejich farmakologickou léčbu.

Tabulka č. 1 klasifikace psychofarmak a základní indikace

Onemocnění	Lék	Hlavní příznaky
Psychotická onemocnění	Antipsychotika	Poruchy myšlení a vnímání, bludy, halucinace
Afektivní poruchy	Antidepresiva, stabilizátory nálady	Poruchy nálady (depresivní a/nebo manické syndromy)
Úzkostné poruchy	Anxiolytika, antidepresiva (SSRI a další skupiny antidepresiv)	Úzkostné syndromy
Organické psychosyndromy, demence	Neuroprotektiva	Porucha kognitivních funkcí získaná po druhém roku věku
Poruchy spánku	Hypnotika	Poruchy usínání, poruchy v průběhu spánku, časně probouzení
Hyperkinetická porucha (ADHD)	Stimulantia	Porucha pozornosti, hyperaktivita, impulzivita

Psychofarmaka jsou dělena do jednotlivých skupin podle klinického účinku, další dělení uvnitř skupin zohledňuje zejména mechanismus účinku léku u dané poruchy.

### Antipsychotika (dříve neuroleptika)

#### Úvod a rozdělení psychofarmak

Ještě před 50 lety byla elektrokonvulze jedinou účinnou léčbou schizofrenie. V roce 1952 H. Laborit, J. Delaye a P. Deniker aplikovali chlorpromazin, který byl do té doby užíván k podchlazení pacienta v průběhu náročných chirurgických operací, u extrémně neklidných schizofrenních pacientů.

Usuzovalo se, že mechanismus účinku je obdobný jako při hibernaci (zimním spánku savců). Později se však ukázalo, že antipsychotický účinek vzniká jiným mechanismem. Carlson a Linnquist vyslovili v roce 1963 hypotézu, že antipsychotický účinek chlorpromazinu u schizofrenních nemocných vyvolává blokáda dopaminových receptorů.

Chlorpromazin a další antipsychotika 1. generace blokuje *dopaminergní receptory* v mezolimbické, mezokortikální, nigrostriatální a tuberoinfundibulární oblasti CNS.

V roce 1972 byl uveden na trh klozapin, první představitel 2. generace (tzv. atypických) antipsychotik, která téměř postrádají extrapyramidové příznaky. Mechanismus účinku těchto antipsychotik je odlišný. Téměř neovlivňují D2 receptory v *nigrostriální oblasti*, ale ovlivňují dopaminové D3 receptory, serotoninové receptory a některé další receptory.

Po zavedení antipsychotik 2. generace nastalo nové období v léčbě schizofrenie a dalších psychotických poruch. Ubylo závažných nežádoucích příznaků a zlepšily se, u řady pacientů, i tzv. *negativní* schizofrenní příznaky. Zlepšila se kvalita života, možnosti rehabilitace a možnosti zapojení v chráněných dílnách. U některých pacientů byl možný i návrat k původnímu zaměstnání. Všechna antipsychotika ovlivňují v různé míře další receptorové systémy, ovlivnění těchto receptorů může způsobit pozitivně, v řadě případů však také může způsobit nežádoucí účinky léků.

### **Klasická antipsychotika (antipsychotika 1. generace)**

#### **Úvod**

Tato antipsychotika působí na *pozitivní* schizofrenní příznaky (bludy, halucinace, iluze), tlumí psychomotorický neklid, některá mají také antidepresivní účinky. Postupně se zlepšuje náhled pacienta na chorobnost psychotických symptomů.

#### **Mechanismus účinku a nežádoucí účinky**

Antipsychotika 1. generace se vyznačují účinky antidopaminergními, anticholinergními, antihistaminovými a adrenolytickými. Podstatou jejich působení je blokáda postsynaptických dopaminových D2 receptorů v mezolimbické, mezokortikální, nigrostriální a tuberoinfundibulární oblasti. Současně dochází k blokáde inhibičních presynaptických dopaminových D2 receptorů. *Blokáda D2 receptorů v mezolimbické oblasti vede k redukci pozitivní symptomatologie, v nigrostriální oblasti k extapyramidovým reakcím a v tuberoinfundibulární oblasti vede k hyperprolaktinémii.* Antipsychotika *sedativní* mají výrazný tranquilizační (zklidňující) účinek a nižší extrapyramidové příznaky, s dominující rigiditou a hypokinezi. *Incisivní* antipsychotika 1. generace mají specifitější antidopaminergní působení, mají menší účinek sedativní, výraznější extrapyramidové účinky, vedou k hyperprolaktinémii.

**Tabulka č. 2 Nejužívanější klasická antipsychotika (neuroleptika)**

Biochemická skupina	Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)
<i>Sedativní antipsychotika</i>			
phenothiaziny	chlorpromazin	200-600 (800)	16-30
	levomepromazin	12,5-600	16-18
thioxanteny	chlorprothixen	100-600	8-12
<i>Incisivní antipsychotika</i>			
phenothiaziny	Flufenazin*	25 na 3-4 týdny	7-10 dní
thioxantiny	flupentixol	6-18	26-36
butyrophenony	haloperidol	2,5-10	12-36

\*ve formě depotních injekcí

#### **Nejužívanější klasická antipsychotika ČR**

##### **Chlorpromazin**

Nejstarší antipsychotikum, lék se sedativní účinností, vykazuje antipsychotický účinek na pozitivní psychotické příznaky, užívá se k tlumení psychomotorického neklidu. Cave u intoxikací zejména alkoholem, možnost útlumu dechového centra. Podává se ve formě tablet a injekčně i.m., i.v. Riziko ortostatického kolapsu, zejména u pacientů vyššího věku.

##### **Levomepromazin**

Sedativní účinek je výraznější, vyvolává menší extrapyramidové příznaky. Je užíván také u nespavosti rezistentní na hypnotika. V kombinaci s opiáty nebo antidepresivy je užíván také u těžkých algických

syndromů (např. v terminálních stádiích onkologicky nemocných). Riziko ortostatických kolapsů u starších nemocných a při vysokých dávkách.

#### Haloperidol

Haloperidol je incisivní antipsychotikum s malým rizikem ortostatických reakcí, do nástupu antipsychotik druhé generace nejužívanější lék v léčbě schizofrenie. Při akutním psychomotorickém neklidu je užíván také v gerontologii, kde je možné využít i kapkové formy. Dále je indikován v depotní formě v léčbě a profylaxi schizofrenních a schizoafektivních psychóz v dávce 50-300 mg jedenkrát měsíčně.

### Atypická antipsychotika (antipsychotika II. generace)

#### Úvod

Antipsychotika 2. generace jsou častěji užívána u pacientů s negativními schizofrenními příznaky. Extrapyramidové příznaky jsou u těchto preparátů méně zřetelné, nebo chybí. Postupně nahrazují klasická antipsychotika i u řady schizofrenních pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě. Jejich nevýhodou je podstatně vyšší cena.

#### Mechanismus účinku a nežádoucí účinky

*Antipsychotika 2. generace ovlivňují schizofrenní onemocnění prostřednictvím většího počtu receptorů. Ovlivňují také negativní schizofrenní příznaky.*

Tato antipsychotika dělíme podle mechanismu účinku na *selektivní dopaminergní antagonisty, serotonin dopaminergní antagonisty a multireceptorové antagonisty (MARTA).*

Vedle žádoucích účinků se mohou objevit i účinky nežádoucí. Mírným nebo chybějícím ovlivněním D<sub>2</sub> receptorů v nigrostriatální oblasti vysvětlujeme výrazné zmírnění nebo chybění extrapyramidových příznaků, což znamená výrazné zlepšení kvality života pacientů a lepší snášenlivost léku.

**Tabulka č. 3 Atypická antipsychotika dělená dle mechanismu účinku**

Skupina – dle mechanismu účinku	Lék
Selektivní antagonisté dopaminových (D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> ) receptorů	sulpirid amisulprid
SDA (antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů)	risperidon ziprasidon sertindol
MARTA (multireceptorové antagonisté)	klozapin olanzapin quetiapin zotepin

**Tabulka č. 4 Atypická antipsychotika - dávkování**

Generický název	Denní dávka (mg)
sulpirid	400-1200
amisulprid	400-1200
risperidon	4-8
ziprasidon	80-160
sertindol	12-24
klozapin	200-500 10-20
olanzapin	
quetiapin	300-700
zotepin	75-300

aripiprazol	10-30
-------------	-------

### Nejužívanější atypická antipsychotika v ČR

#### Risperidon

Často užívané antipsychotikum. U části pacientů je vyjádřený vzestup hmotnosti, zvyšuje prolaktinémii, denní dávky mezi 2-8 (10) mg. Velmi účinný u schizofrenních poruch akutních i chronických, užívá se také u farmakorezistentních schizofrenních psychoóz, u tikových poruch a syndromu Gilles de la tourette a u obsedantně kompulzivních poruch, rezistentních na léčbu inhibitory reuptaku serotoninu. U mladých schizofrenních pacientů se mohou vyskytnout i extrapyramidové příznaky. V poslední době byla vyvinuta také depotní forma, jejímuž většímu rozšíření brání vysoká cena.

#### Quetiapin

Na začátku podávání může dojít k poklesu krevního tlaku. Zpočátku jsou indikované nižší dávky. Je užíván zejména u prvních schizofrenních atak s dobrou snášenlivostí.

#### Olanzapin

Účinné antipsychotikum, není riziko agranulocytózy, výrazná sedace. Je indikován zejména u prvních atak, neovlivňuje negativně krvetvorbu. Má méně nežádoucích účinků než klozapin, riziko zvýšení záchvatové pohotovosti je podobné jako u klozapinu. Největším problémem tohoto antipsychotika může být vzestup hmotnosti. Potom je nutné režimové a obezitologické vedení pacienta.

#### Klozapin

Lék ovlivňuje široké spektrum neurotransmitterových systémů (histaminový, serotoninový, cholinergní a adrenergní). Je účinný i u pacientů rezistentních na jiná antipsychotika. Vzniká riziko agranulocytózy asi u 1,5% pacientů. Nutnost pravidelné kontroly bílé krevní řady. Je účinný také u schizoafektivní psychózy, má antisuicidální účinky a je účinný také v profylaxi bipolární poruchy. Zvyšuje záchvatovou pohotovost a vyvolává často vzestup hmotnosti.

#### Aripiprazol

Aripiprazol je parciální agonista D2 a 5HT1A a antagonist 5HT2. Nezvyšuje prolaktinémii, nepůsobí prokonvulzivně a neprodlužuje QT interval, nezvyšuje hmotnost. Je užíván v léčbě schizofrenních poruch podobně jako ostatní antipsychotika 2. generace a v léčbě bipolární poruchy. Jako nežádoucí účinek se může nejspíše objevit nauzea, kterou lze dobře korigovat (Torecan). Lék vykazuje extrapyramidové příznaky jen výjimečně, zcela nežádoucí je však kombinace s alkoholem.

### Nežádoucí účinky antipsychotik 1. a 2. generace

Některá antipsychotika mají výraznější *tlumivý* účinek, zejména na počátku podávání (požadavek pomalé neuroleptizace). Většinou tyto nežádoucí účinky při pomalém zvyšování dávek mizí.

U klozapinu a antipsychotik 1. generace je nutné počítat s možnou *retencí* moči, zácpou a bolestmi žaludku, proto podáváme tato neuroleptika u starších lidí jen zcela výjimečně, při vysokém dávkování se může objevit zmatenost a indukce deliria.

Extrapyramidové symptomy se mohou také objevit u risperidonu, zejména u dětí a starších lidí.

Akatázie se projevuje motorickým neklidem a mohou být varováním pro příliš vysoké dávkování u klasických antipsychotik. Extrapyramidové projevy mohou mít formu napodobující Parkinsonovu chorobu včetně maskovitého obličejce a šouravé chůze.

Po olanzapinu, zotepinu a zejména klozapinu se mohou objevit epileptické záchvaty, ale výskyt epileptického záchvatu nemusí být vždy důvodem ke změně antipsychotika.

Při vyšších dávkách klasických antipsychotik se může objevit intrahepatální obstrukční ikterus a zvýšená alkalická fosfatáza a sérový konjugovaný bilirubin.

V případě ovlivnění srdečního převodního systému (QT >450) je nutno počítat s potenciálním rizikem arytmie (torsade de pointes).

Mohou se rovněž objevit exantémy, edémy glotis a krku, zejména fotosenzitivita při slunění pacientů (platí jen pro antipsychotika 1. generace).

Při podávání antipsychotik mohou vzniknout sexuální dysfunkce (vliv hyperprolaktinémie, ovlivnění alfa-adrenergního a serotoninergního receptoru).

Blokáda serotoninového 5HT<sub>2</sub> receptoru spolu s ovlivněním H<sub>1</sub> histaminového receptoru, vede ke zvýšení chuti k jídlu a zvýšení hmotnosti, zejména u klozapinu, olanzapinu, ale i dalších antipsychotik s výjimkou aripiprazolu (tab. 5). Obezita zvyšuje riziko diabetu II. typu, riziko hyperglyceridémie a tím i riziko cévních chorob.

**Tabulka č. 5 Souhrn: mechanismy účinku, klinický efekt léčby a nežádoucí účinky** Následující tabulka podává přehled léčebných i nežádoucích účinků, které jsou podmíněny funkcí jednotlivých receptorových syndromů

Receptory	Klinický efekt léčby
Blokáda dopaminových D <sub>2</sub> receptorů - mezolimbická a mezokortikální oblast - nigrostriatální oblast - tuberoinfundibulární systém  - centrum dávivého reflexu	Antipsychotický účinek  Extrapyramidová reakce akutní a tardivní Zvýšení sekrece prolaktinu (zvýšení plazmatické koncentrace prolaktinu), gynekomastie a galaktorea, blokáda sekrece FSH a LH vedoucí k ovulaci, amenorrhoea  antiemetický účinek
Blokáda S <sub>2</sub> serotoninového receptoru Blokáda S <sub>2</sub> serotonin. Receptoru	Zlepšení spánku, úprava depresivních příznaků, vymizení hostilis a iritability, zlepšení agresivity, zlepšení negativních schizofrenních příznaků
Blokáda adrenergických alfa <sub>1</sub> -receptorů	Kardiovaskulární příznaky – posturální hypotenze, kolaps, reflexní tachykardie, A-V převod Sexuální poruchy – erektilní poruchy, snížení libida, vzácně priapismus, apatie, zhoršení sociálních kontaktů, zvýšení chuti k jídlu
Blokáda adrenergických alfa <sub>2</sub> -receptorů	Snížení až vymizení účinku antihypertenzivních farmak
Blokáda histaminových H <sub>1</sub> -receptorů	Hypnotický a sedativní účinek, Hypotenze, Vzestup hmotnosti
Blokáda histaminových H <sub>2</sub> -receptorů	Anticholinergní efekt: sucho v ústech, sucho v nose, Suché sliznice. Snížené pocení, poruchy oční akomodace, zácpa, potíže s močením, příznaky retence moči, paralytický ileus, sinusová tachykardie, problémy s výbavností paměti

## Závažné nežádoucí účinky a komplikace léčby antipsychotiky

### Hyperprolaktinémie

Vzniká blokádu dopaminových D2 receptorů v tuberoinfundibulární oblasti. Projevuje se menstruačními problémy, gynekomastií, galaktoreou, snížením libida, impotencí, snížením fertility, dlouhodobým důsledkem může být osteoporóza a deprese. Prolaktinémii nejvíce zvyšují incisivní preparáty, které jsou kontraindikovány u tumorů závislých na prolaktinu byť i jen v anamnéze (karcinom prsu, adenom hypofýzy), asi 1/3 karcinomu prsu je prolaktin dependentní.

Antipsychotika a prolaktinémie

Hyperprolaktinémie > 60-100 µg/l

Antipsychotika nezvyšující prolaktinémii: klozapin, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol.

### Maligní neuroleptický syndrom

Je vážná, život ohrožující komplikace, která se může objevit již po jedné dávce, avšak většinou začíná dva týdny po začátku antipsychotické (neuroleptické) léčby anebo dva týdny po zvýšení dávkování. Muži a mladí lidé jsou postiženi nejčastěji. Objevují se následující symptomy: *svalová rigidita, poruchy vědomí, katatonie, stupor, hyperpyrexie, labilní puls a tlak a někdy i myoglobinémie*. U většiny pacientů se zvyšuje kreatinfosfokináza. Neuroleptický maligní syndrom může persistovat více než 2 týdny po přerušení léčby a může mít letální zakončení. *Léčbu je nutno ihned přerušit a podávat dopaminergní agonisty, bromokryptin a amantadin, anebo dantrolen*. Riziko úmrtí u dětí mladších 12 let je zřetelně vyšší, a to 27 %. Riziko úmrtí v dospělém věku je 13 %. Patogeneze neuroleptického maligního syndromu spočívá v přílišné centrální blokáde dopaminových receptorů ve striatu a hypothalamu. Rovněž *hypertermie*, která je součástí syndromu (tělesná teplota je vyšší než 38 °C) je způsobena ovlivněním teplotního centra v hypothalamu a vazokonstrikcí.

### Tardivní dyskinezy

Tardivní dyskinezy provázejí u disponovaných osob kontinuální podávání antipsychotik.

Pro diagnózu tardivní dyskinezy musí být splněny tyto podmínky:

1. Kontinuální podávání antipsychotik alespoň 3 měsíce
2. Přítomnost abnormálních mimovolních pohybů v jedné nebo více svalových skupinách, které jsou lokalizovány: tváře, rty, čelisti, jazyk, horní končetiny, dolní končetiny, trup, v intenzitě střední nebo mírné ve dvou nebo více uvedených skupinách svalů.
3. Nepřítomnost jiných příčin uvedených mimovolních pohybů.

Terapeutické ovlivnění spočívá ve vysazení příslušného antipsychotika, nasazení klozapinu, eventuelně Seroquelu.

## Antidepresiva

### Úvod

Jak jsme již uvedli v minulé kapitole, některá antidepresiva byla odvozena od antipsychotik (dříve neuroleptik), jiná od antituberkulotika iproniazidu, který je inhibítoem monoaminoxidázy. Lékaři si povšimli zlepšené nálady pacientů léčených pro TBC uvedeným preparátem.

### Tabulka č. 6 Mechanismus účinku jednotlivých skupin antidepresiv

Blokují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, částečně dopaminu, muskarinové cholinergní receptory, H1 receptor a alfa-adrenergní receptory	tricyclická, tetracyclická heterocyclická
Selektivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu	SSRI
Blokátory 5HT2 a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	SARI (trazodon, nefazodon)

Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu	NRI (reboxetin)
Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu	NDRI (bupropion)
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	SNRI (venlafaxin, milnacipran)
Stimulans zpětného vychytávání serotoninu	SSE (tianeptin)
Alfa2-blokátory: noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva	mainserin, mirtazapin
Ostatní (slabé) inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu + multi receptorový účinek	Hypericum (extrakt z třezalky)
Reverzibilní inhibitory monoaminoxydázy (skupina A)	RIMA (moclobemin)

### Tricyklická antidepresiva (TCA)

#### Mechanismus účinku a nežádoucí účinky

TCA inhibují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, částečně také dopaminu, ale *nepespecificky* blokují také muskarinové, cholinergní a další receptory, které zodpovídají za výskyt nežádoucích účinků.

Výhodou těchto léků je spolehlivý antidepresivní účinek, u části z nich podpora spánku a nízká cena. Z uvedených důvodů jsou i nadále součástí komplexní léčby antidepresivy.

Je nutné počítat s tím, že vedle uvedených nežádoucích účinků jako jsou tremor, tachykardie, poruchy ejakulace, hypotense se může také objevit ovlivnění převodního systému a tachykardie. U pacientů starších 40 let se doporučuje EKG, případně kardiologická kontrola před jejich nasazením. Možná je retence moči, která je někdy řešena podáním bethanecholu 25-50 mg pro die. Při výrazném pocitu sucha v ústech lze použít 4% pilokarpin v kapkách.

TCA jsou *kontraindikovány* u pacientů s hypertrofií prostaty, glaukomem s uzavřeným úhlem, nebo u pacientů s výraznějšími kognitivními poruchami. Nevítaný je rovněž možný váhový přírůstek.

Tricyklická antidepresiva jsou nebezpečná při *předávkování* (cave – suicidální tendence u pacientů). V průběhu intoxikace se může objevit anticholinergní delirium, epileptický záchvat, vyhaslá střevní peristaltika. Je nutno podat 1-2 mg physostigminu i.m. nebo i.v..

Důležité jsou některé lékové interakce (cytochrom P450). Nejvýznamnější je interakce fluoxetinu s tricyklickými antidepresivy (fluoxetin zvyšuje hladiny TCA až 4krát). Kontraindikovaná je kombinace IMAO a klomipraminu, kombinace TCA s morfiem může potencovat tlumivý účinek na dýchací centrum.

#### Tabulka č. 7 Nejužívanější tricyklická antidepresiva

Generický název	Denní dávka (mg)	Poločas vylučování
amitriptylin	75-200	22
nortriptylin	50-150	26
imipramin	75-250	22
clomipramin	75-250	36
dosulepin	100-300	14-24
maprotilin	75-150	43

#### Nejužívanější tricyklická antidepresiva v ČR

##### Dosulepin

Originální československé antidepresivum s širokým použitím účinky má anxiolytické, hypnotické a antidepresivní. Je nutná dostatečná dávka, která se zvyšuje postupně. Kontraindikace jsou stejné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Lék je užíván také v somatické medicíně u gastrointestinálních poruch, je využíváno také jeho analgetického účinku.

##### Klomipramin:

Lék s výrazným serotoninergním, působením, je stále významnou terapeutickou možností u pacientů s depresivními poruchami a u pacientů s obsedantně- kompulsivní poruchou

Amitriptylin

Antidepresivum s výrazným sedativním účinkem a také s účinkem analgetickým a hypnotickým. Má četné nežádoucí účinky, zejména účinky anticholinergní.

### Heterocyklická antidepresiva

Menší počet ovlivněných receptorů než u TCA znamená nižší výskyt nežádoucích účinků a cílenější klinický účinek.

**Tabulka č. 8 Heterocyklická antidepresiva**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)
Viloxazin	100-400	3-4

### SSRI - selektivní inhibitory reuptaku (zpětného vychytávání) serotoninu

#### Mechanismus účinku, klinické a nežádoucí účinky:

Představují v současnosti léky první volby v ambulantní léčbě pacientů s depresivními a úzkostnými poruchami.

Tato antidepresiva inhibují zpětné vychytávání serotoninu a tím dochází ke zvýšení aktivity serotoninergního systému a následné down regulaci postsynaptických receptorů.

U většiny SSRI je jednoduché schéma dávkování. Časté je podávání pouze 1x denně, zejména ráno. Zahajujeme nižší dávkou vzhledem k možným nežádoucím serotoninergním účinkům na začátku podávání preparátů.

Nežádoucí účinky se mohou projevit bolestmi hlavy, úzkostností a nespavostí, u některých pacientů dochází ke snížení libida, anorgasmii nebo opožděné ejakulaci.

Při náhlém vysazení SSRI může dojít k *syndromu z vysazení* (nauzea, průjem, nespavost, iritabilita), proto je nutné léky vysazovat postupně. Zřídka se může objevit, vzestupem dynamogenie, riziko suicidálního chování.

Kombinace paroxetinu, fluoxetinu a fluvoxaminu s tricyklickými antidepresivy může být provázena nežádoucími účinky včetně kardiálních, což je způsobeno blokadou cytochromu P450 v játrech a vzestupem hladiny TCA preparátu.

### Serotoninový syndrom

Je život ohrožující stav, který se rozvíjí při extrémní aktivaci centrálního serotoninového systému, může jít o kombinaci SSRI s IMAO nebo se serotoninergně působícími tricyklickými antidepresivy. Objevují se nauzea, břišní křeče, neklid, zarudnutí, pocení, zmatenost, epileptické paroxysmy, zvýšené svalové napětí a dokonce úmrtí.

Léčba spočívá ve vysazení serotoninergních preparátů a zahájení neodkladné léčby antagonisty serotoninových receptorů, stimulatory reuptaku serotoninu a betalytiky.

**Tabulka č. 9 Nejdůležitější antidepresiva skupiny SSRI**

Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)	Generický název
20-60	33	citalopram
5-20	30	escitalopram
100-200	19-23	fluvoxamin
20-40	136	fluoxetin
20-50	21	paroxetin
20-150	26	sertralin



### Sertralin

Představuje velmi bezpečné antidepresivum vhodné jak k léčbě pacientů úzkostných, tak i depresivních, neovlivňuje kardiální převodní systém, a proto jej lze užít i u kardiaků, u pacientů po infarktu myokardu apod. Neovlivňuje výrazněji cytochrom P450 a proto je vhodný také pro pacienty vyšších věkových skupin a používá se rovněž v kombinovaných terapiích.

### Fluoxetin

Má v některých parametrech odlišné vlastnosti, zejména relativně dlouhý vylučovací poločas, aktivní metabolit a může dojít k blokadě cytochromu P450. Z uvedených důvodů je tento preparát vhodný spíše pro monoterapii a je úspěšný i tam, kde pacient občas zapomene lék užívat. Ovlivnění kardiovaskulárního systému je velmi malé.

### Citalopram a escitalopram

Výrazný klinický účinek antidepresivní a antianxiózní působení. Výhodný pro užití v ambulantní praxi. U escitalopramu se jedná o alosterickou inhibici, escitalopram je levotočivý a má vyšší účinnost než jeho mateřský racemát citalopram a ve srovnání s jinými antidepresivy má méně vedlejších účinků a lékových interakcí. Vzhledem k jeho duální inhibici serotoninového přenašeče je označován jako látka ASRI (alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu).

### **SARI (serotoninový antagonisté 5-HT<sub>2</sub> a inhibitory reuptake serotoninu)**

Preparáty blokují postsynaptické receptory 5-HT<sub>2</sub> a jsou slabými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

#### **Tabulka č. 10**

Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)	Generický název
75-300	5-9	Trazodon

### Trazodon

Má výrazné tlumivé a anxiolytické účinky v dávkách 75-100mg se předepisuje k potlačení nespavosti. Při léčbě deprese se začíná dávkou 50 mg a postupuje se k dávce 200-300 mg. Léč může vyvolat závratě a ortostatickou hypotenzi. S jinými centrálně působícími látkami může tlumit dechové centrum.

### **SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)**

Tyto látky při nižším dávkování blokují zejména zpětné vychytávání serotoninu ve vyšších dávkách též noradrenalinu a v nejvyšších dávkách také dopaminu. U některých pacientů může docházet k potenciaci anxiety. Při předávkování byly zaznamenány sinusové tachykardie, somnolence a křeče. Kombinace s IMAO je kontraindikovaná.

#### **Tabulka č. 11**

Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)	Generický název
75-375 mg	5-11	Venlafaxin
100-300 mg	8	Milnacipram
40-120 mg	8- 17	Duloxetin

### Venlafaxin

Je typickým představitelem uvedené skupiny. Vyžaduje pomalé stoupaní dávky a časté kontroly. Je účinný i u farmakorezistentních depresí. Má relativně rychlý nástup účinku.

### Duloxetin

Blokuje více než venlafaxin i zpětné vychytávání noradrenalinu. Jeho indikací jsou depresivní epizody, i těžké. Dobré účinky byly prokázány i u algických stavů (především diabetické neuropatie) a stresové inkontinence moče. Méně dat je k dispozici u úzkostných poruch. Zvyšování krevního tlaku je menší než v případě venlafaxinu. Počáteční dávku 30 mg se doporučuje podávat v ranních hodinách společně s jídlem. Za 3-7 dnů se zvyšuje na 60 mg v jedné nebo dvou denních dávkách.

### **NaSSA (alfa2-blokátory noradrenergí a specifická serotoningní antidepresiva)**

Léky blokují alfa2-autoreceptory, což vede ke zvýšené syntéze a uvolňování příslušných neurotransmiterů. A rovněž ovlivňují 5HT2a receptory, což má příznivý vliv na sexuální funkce a 5HT3, což brání vzniku nauzei. Léky dále blokují histaminové receptory, což vede k sedaci a přibírání na váze. Asi u 15% léčených může dojít ke zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů, vhodné pro léčbu deprese a úzkostných stavů.

#### **Tabulka č. 12**

<b>Generický název</b>	<b>Denní dávka (mg)</b>	<b>Biologický poločas (h)</b>
mianserin	60-90 (120)	14-33
mirtazapin	15-45 (60)	20-40

#### **Mirtazapin**

Lék má výše popsané účinky, hodí se zejména u pacientů s agitovanou depresí a u pacientů se závažnými komorbidními úzkostnými poruchami. Pozitivně ovlivňuje spánek.

### **NDRI (inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu)**

#### **Tabulka č. 13**

<b>Generický název</b>	<b>Denní dávka (mg)</b>	<b>Biologický poločas (h)</b>
bupropion	100-300	20

#### **Bupropion**

Méně nežádoucích účinků, mírné ovlivnění sexuálních funkcí, pozitivní účinek na snížení cravingu u kouření. Inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu, je indikován u depresivních epizod včetně sezónní afektivní poruchy. Má malé účinky na kardiální převodní systém. Je kontraindikován u pacientů s epilepsií. Vzhledem k dopaminergnímu působení může vyvolat exacerbaci u pacientů s psychotickými příznaky. Není indikován u úzkostných poruch.

### **SSE (Stimulans zpětného vychytávání serotoninu)**

Léky zvyšují vychytávání serotoninu a tím zrychlují jeho metabolismus, který je spřažen s metabolismem dopaminu. Antidepresivní působení je využíváno u lehkých a středních depresí, dysthymie, také u komorbidního abusu alkoholu.

#### **Tabulka č. 14**

<b>Kodexové označení</b>	<b>Terapeutická dávka</b>	<b>Poznámka</b>
tianeptin	25-37,5 mg	Vhodný u návykových nemocí, podávání 3x denně

### **RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A)**

Byly zavedeny do léčby depresí již v padesátých letech minulého století, v současnosti jsou užívány pouze reverzibilní IMAO z nichž je významný pouze moklobemid, který se užívá u atypických forem deprese, které se vyznačují zvýšeným příjmem potravy, únavností, bolestmi hlavy. Léčbu zahajujeme 300 mg a zvyšujeme až k 600 mg. Lék je dobře snášen a riziko hypertenzní krize je zcela výjimečné, je však nutné se vyvarovat většího množství zrajících sýrů. Kombinace s antidepresivy ovlivňující serotoninergní systém je kontraindikovaná.

#### **Tabulka č. 15**

<b>Kodexové</b>	<b>Terapeutická</b>	<b>Poznámka</b>
-----------------	---------------------	-----------------

označení	dávka	
moklobemid	300-600 mg	atypické deprese, lékové interakce

### Ostatní inhibitory reuptaku serotoninu a noradrenalinu + multi-receptorový účinek

Tabulka č. 16

Kodexové označení	Terapeutická dávka	Poznámka
hypericin	900 mg	pouze mírné deprese, monoterapie

Preparáty Reboxetin a Viloxazin jsou dostupné na mimořádný dovoz.

### Thymoprofylaktika

#### Úvod

Uvedené léky jsou užívány k prevenci dalších fází bipolární a schizoafektivní poruchy. Dále vykazují v různé míře účinek antidepresivní a antimaničkový. Thymoprofylaktický účinek mají lithium, některá antiepileptika a některá antipsychotika (např. olanzapin, risperidal, aripiprazol).

Tabulka č. 17

Kodexové označení	Obvyklá denní dávka v mg	Vylučovací poločas
Lithium carbonicum	900-1800 individuálně dle hladiny	20-27
Karbamazepin	400-1200	10-30
Kyselina valproová, valproát sodný	900-2000	6-16
Lamotrigin	Zpočátku 25mg, pomalu stoupat do 200-400mg	13,5

#### Lithium

Kromě uvedených indikací je lithium také užíváno jako augmentační (podpůrná) léčba deprese. Dále je významný antiagresivní a antisuicidální efekt lithia.

#### Mechanismus účinku

Lithium je monovalentní kation, který ovlivňuje systémy serotoninergní, noradrenergí, dopaminergní, glutamatergí, ovlivňuje G proteiny, inhibuje adenocyklázu a má i další účinky, které jsou významné z hlediska psychofarmakologie.

Maximální koncentrace se v plazmě objevuje za 2-4 hodiny. Kompletně se lithium vstřebá za 8 hodin. Z 95% je vylučováno ledvinami, 2/3 požitá dávka se vyloučí za 6-8 hodin.

#### Nežádoucí účinky, rizika lithiové intoxikace

Je třeba pamatovat na malý rozdíl mezi koncentrací terapeutickou a toxickou. Naopak intraindividuální stabilita hladiny umožňuje podávat lithium řadu let bez nežádoucích účinků a komplikací, pokud nedojde k závažným změnám zdravotního stavu. Relativně časté jsou následující nežádoucí účinky – útlum a únavnost, nadměrné slzení, zácpa, rozmazané vidění, polyurie a polydipsie, bolesti hlavy a vzestup hmotnosti.

Důležité je sledovat pacienta v průběhu horečnatých infekcí, zvracení, průjemových onemocnění spojené s dehydratací.

Závažnější projevy lithiové toxicity mohou ohlašovat – polyurie, průjem, zvracení, malátnost, poruchy koordinace, nápadná dysartrie.

Alarmující příznaky intoxikace jsou – stupor, zmatenost, epileptické záchvaty, koma provázené výraznou arytmií. Je třeba si uvědomit, že závažné příznaky se u disponovaných jedinců mohou objevit i při hladině 1,5 mEkv/l.

### **Lékové interakce**

Je třeba věnovat pozornost kombinaci s některými antibakteriálními látkami a karbamazepinem.

Je nutno rovněž myslet na potenciaci serotoninového účinku při aplikaci serotoninergních léků.

Thiazidová diuretika zvyšují koncentraci lithia, výjimečně byla popsána deliria při kombinaci lithia a haloperidolu.

### **Kontraindikace**

Průjemová onemocnění, epilepsie, gravidita, hypotyreóza v některých případech i hypertyreóza.

### **Pravidla klinického užití**

Účinné hladiny jsou následující: profylaxe 0,5 mEkv/l, augmentační léčba 0,6 mEkv/l, léčba mánie do 1,2 mEkv/l. Je třeba pravidelně sledovat nežádoucí účinky, eventuelně výskyt komplikací, je nutné počítat s interindividuální rozdílností snášenlivosti preparátu. Před nasazením je nutné vyšetření ledvin, funkce štítné žlázy, EKG a EEG. Dávkování zahajujeme dávkou 300 mg a zvyšujeme do příslušné hladiny v průběhu 2-3 týdnů při stálé kontrole lithémie.

### **Karbamazepin**

Je chemicky příbuzný s tricyklickými antidepresivy. Absorbce léku je rychlá, poločas vylučování je 12 hodin. Metabolismus karbamazepinu je autoinduktivní. Terapeutické hladiny se pohybují mezi 4-8 ng/ml. Používá se rovněž jeho antiagresivního účinku.

### **Mechanismus účinku**

Karbamazepin ovlivňuje serotoninový systém, působí antagonisticky na gaba receptory, potlačuje kindling v temporálním laloku, blokuje Na a Ca buněčné kanály.

### **Nežádoucí účinky a komplikace podávání karbamazepinu**

Nežádoucí účinky: ospalost, vertigo, rozmazané a zdvojené vidění, méně často nystagmus, tiky, svalové záškuby, hypotyreóza, zvýšená hmotnost, cholestatické a hepatocelulární žloutenky a ledvinové alterace. Zhoršení psychopatologických příznaků, zejména psychomotorický neklid.

Velmi vzácnou komplikací jsou poruchy krvetvorby: trombocytopenie, agranulocytóza, aplastické anemie.

### **Kontraindikace**

Kontraindikované je podávání karbamazepinu s IMAO. Riziková může být i kombinace s valproátem.

### **Valproát**

#### **Klinické užití**

Antiepileptikum s antimigrenózními účinky, je indikováno u pacientů se smíšenou mánií a u rychlých cyklérů, je vhodné i u pacientů s organickým psychosyndromem. Začínáme s dávkou 300-500mg a doporučená denní dávka je 900-3000mg, hladina v plazmě 45-100mg/ml. Vhodné kombinace jsou s lithiem nebo antidepresivy nejčastěji SSRI. Valproát je užíván rovněž k profylaxi, má také antiagresivní účinek.

Farmakokinetika: maximálních hladin je dosaženo za 1-4 hodiny po podání a poločas vylučování je 6-16 hodin.

### Nežádoucí účinky

Lék může působit hepatotoxicky, nauzea, nechutenství event. zvracení se objevují na začátku léčby a s dalším podáváním většinou mizí. Někdy se rovněž vyskytuje jemný třes rukou. Výjimečně se může objevit trombocytopenie a hepatologické odchylky.

### Kontraindikace

Gravidity, poškození jater. Nevhodná je kombinace s benzodiazepiny a alkoholem. Současné užívání kyseliny acetylsalicylové zvyšuje hladiny volného valproátu. Naopak je možné valproát kombinovat s lithiem nebo atypickými neuroleptiky.

### Lamotrigin

#### Mechanismus účinku

Jedná se o antikonvulzivum a profylaktikum, které ovlivňuje hlavně glutamátový systém a má profylaktický efekt také u rychlých cyklérů.

#### Nežádoucí účinky a komplikace

Makulopapulózní kožní afekce se mohou objevit u 5% pacientů během prvních 4 týdnů. Lamotrigin je dobře snášen, nevyvolává sedaci ani změny váhy.

#### Klinické užití

Postupně dávku zvyšovat, úvodní dávka 25 mg, je důležité, aby se pacient v prvních týdnech léčby nevystavoval slunci. Dávkování 200-400 mg pro die.

Jako stabilizátory nálady jsou také užívána různá antipsychotika – olanzapin, quetiapin, ziprasidon a další antiepileptika např. gabapentin.

## **Anxiolytika a hypnotika**

### **Úvod, indikace**

Jedná se o účinné léky, které jsou však často nevhodně užívány pro kompenzaci krátkodobých psychogenních potíží, kde je lékem volby psychoterapie. Někdy jsou podávány nesprávně dlouhodobě (hrozí riziko návyku) aniž by byla zkoumána příčina úzkostné poruchy nebo příčina poruchy spánku. Může jít o depresivní poruchu nebo jiné biologicky podmíněné poruchy spánku. U závažnějších úzkostných poruch je třeba preferovat antidepresiva ze skupiny SSRI.

### **Mechanismus účinku**

Mechanismem účinku je ovlivnění benzodiazepinových receptorů CNS., Jejich stimulace vede k facilitaci GABA a tím k otevření Cl kanálu a k depolarizaci buněčné membrány. Existují dva typy centrálních receptorů: omega 1 – ovlivňuje spánek a úzkostnost, omega 2 – ovlivňuje nepříznivě kognitivní funkce, ale působí myorelaxačně a protizáchvatově.

Klasické benzodiazepiny ovlivňují oba centrální receptory u Z preparátů je ovlivněn pouze receptor omega 1.

Specifický účinek má alprazolam, který působí navíc down regulaci beta receptorů a činnost stresové osy potlačením produkce CRF (s tím souvisí jeho antipanicke a antidepresivní působení).

Anxiolytika jsou úspěšná u různých typů úzkostných poruch, diazepam, lorazepam, klorazepát, jsou také užívány v léčbě epilepsie.

### **Nežádoucí účinky a komplikace**

Po podání léku je nutno počítat v prvních dnech se snížením pozornosti, proto není vhodné, aby pacient v této době řídil auto. Léky se mají podávat jen několik dnů až týdnů, neboť může dojít k rozvoji tolerance a fyzické závislosti.

Nejzávažnější komplikací může být rozvoj abstinčních poruch: tachykardie, hypertenze, křeče, nespavost, panické ataky, epileptické záchvaty, výjimečně i ohrožení života. Vysazování léků musí být velmi pozvolné 10% dávky za týden. V řadě případů je nutná hospitalizace na oddělení určeném pro detoxifikaci. Při předávkování hrozí útlum dechového centra a bývá užíván antagonist flumazenil.

## Klinické užití

Dávkování preparátu je uvedeno v tabulkách. Je nutné postupné nasazování a pomalé vysazování preparátů.

**Tabulka č. 21 Benzodiazepiny (anxiolytika a hypnotika)**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)
alprazolam	0,5-4 (u panické poruchy 4-6)	12-15
bromazepam	3-12	12
klonazepam	1-6	34
diazepam	5-40	20-200 (nordiazepam)
oxazepam	30-90	4-20

**Tabulka č. 22 „Z“ hypnotika**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)
zopiklon	4-6,5	3,75-15
zolpidem	2,5-4,5	10-2
zaleplon	1	5-10

Tato farmaka působí selektivně na omega 1 receptory, nenarušují spánkovou architekturu, méně ovlivňují dechové centrum než ostatní anxiolytika a hypnotika.

## Hypnotika a léčba spánku

Při volbě předepisovaného hypnotika se řídíme typem nespavosti (zejména prodloužené usínání, či předčasné ranní probouzení apod.). Při ztíženém usínání užíváme hypnotika s krátkým poločasem (midazolam, zolpidem). Při předčasném probouzení zopiclon nebo nitrazepam. Přihlížíme k tomu do jaké míry je spánek ovlivněn ve své struktuře, preferujeme Z hypnotika, léčíme také komorbidní psychiatrické poruchy, zejména poruchy depresivní a úzkostné poruchy. Podávání hypnotika má být vždy krátkodobé, je nutno počítat s rizikem tachyfyaxe a možnosti vzniku návyku.

## Nežádoucí účinky a lékové interakce

Vedle rizika závislosti může dojít také k narušení paměti při dlouhodobém podávání (ovlivnění omega 2 receptorů). Moderní hypnotika se nemají kombinovat s alkoholem a s léky, které ovlivňují izoenzym P 450 3A4 (karbamazepin zrychluje odbourávání hypnotik, fluvoxamin, erytromycin a některé další léky jeho hladiny zvyšují).

## Stimulancia

### Úvod

Stimulancia mají zásadní význam v psychofarmakologii dětí a dorostu, kde jsou užívána od roku 1937, kdy Bredley publikoval pozitivní účinek u *hyperaktivních dětí s poruchou pozornosti (ADHD)*, v posledních 20–30 letech je léčba *ADHD stimulancii postupně akceptována i u dospělých*. Dále jsou stimulancia indikována také u *narkolepsie a hypersomnie* (léčba je vyhrazena neurologům).

Tato indikace není v našich zemích dosud zcela známá, jedná se o léčbu bez rizika závislosti vzhledem k biologické odlišnosti jedinců s hyperkinetickou poruchou. Studie poslední doby prokázaly, že riziko závislosti *na běžně zneužívaných drogách*, u jedinců s ADHD, léčených v dětství Ritalinem, výrazně klesá. Rozhodující je správná indikace, kterou má vždy provádět psychiatr s erudicí v dané problematice, v dětském věku vždy pedopsychiatr.

### **Mechanismus účinku**

Stimulancia blokuje zpětné vychytávání (reuptake) dopaminu a noradrenalinu na presynaptických neuronech a zvyšují míru uvolňování těchto neurotransmiterů do synaptické štěrbině. Blokuje rovněž dopaminový transportér, který je odpovědný za transport dopaminu zpět přes presynaptickou membránu. Působí dále jako přímý agonista postsynaptických adrenergních receptorů. Je pravděpodobné, že stimulancia působí stimulačně v prefrontální oblasti a tlumivě v oblasti striatální. Tyto účinky korespondují s předpokládanými deficitem dopaminu a noradrenalinu u hyperkinetických poruch (ADHD), což je hlavní indikace stimulancí.

### **Riziko závislosti**

Při zneužívání stimulancí u zdravých osob dochází postupně ke *zvyšování tolerance*, ta vede ke *zvyšování dávky* a vysoká dávka může způsobit toxickou psychózu s paranoidními halucinačními příznaky, které napodobují schizofrenii. Po vysazení dlouhodobě *zneužívaných* stimulancí se dostaví zvýšená potřeba spánku, zvýšená chuť k jídlu, dysforie a zvýšené snění. U pacientů léčených stimulancí pro hyperkinetický syndrom riziko závislosti na stimulancích po jejich vysazení nestoupá, ale naopak klesá. V průběhu léčby není potřeba zvyšovat dávku. Po jejich vysazení v průběhu této léčby se neobjevují žádné abstinenci příznaky.

### **Nežádoucí účinky**

K nejběžnějším patří nespavost, snížená chuť k jídlu, úbytek hmotnosti, bolesti břicha, hlavy, dráždivost a zvýšená plačtivost. Mírně může stoupnout i tepová frekvence a výjimečně i krevní tlak. Psychotické komplikace po podání stimulancí pro ADHD jsou naprosto raritní a rychle se upraví po vysazení léku a podání antipsychotika.

Zcela ojediněle se může objevit vypadávání vlasů, leukocytóza, pruritus, kožní vyrážky, event. zvýšená teplota. U dětí se sníženým záchvatovým prahem, pokud je to nutné, je vhodné podávat stimulancia v kombinaci s antikonvulzivou.

### **Dlouhodobé nežádoucí účinky stimulancí**

Sem patří především účinky stimulancí na výšku a hmotnost dětí, ty jsou však klinicky jen málo významné. Stimulancia snižují poněkud chuť k jídlu, což je u většiny pacientů vzhledem k časté obezitě dětí i dospělých, spíše výhodou. Je proto vhodné sledovat při kontrolách také hmotnost dítěte. Je žádoucí, aby dítě event. i dospělý zařadily terapeutické prázdniny v délce jednoho až dvou měsíců za rok.

### **Lékové interakce**

Souhrnně platí, že *kombinace stimulancí s jinými léky se většinou nedoporučuje*. Kombinace s *blokátory MAO* mohou způsobit prudké zvýšení krevního tlaku, s rizikem vážných komplikací. Nevhodná je kombinace s kofeinem a centrálními analeptiky. Stimulancia potencují účinek warfarinu. Kombinace s *antiastmatiky* může vést k závratím, tachykardii, palpitaci a agitovanosti. Stimulancia mohou také interferovat s *tricyklickými antidepresivy*, a proto je jejich kombinace až na zcela ojedinělé výjimky nevhodná. Stimulancia mohou rovněž *blokovat antihypertenzivní působení guanethidinu*. Methylfenidat inhibuje izoenzym P4502D6 a proto může zvyšovat sérové hladiny léků, které jsou tímto cytochromem metabolizovány. Podávání stimulancí v kombinaci s *anxiolytiky* je nevhodné vzhledem k možné paradoxní reakci na tuto kombinaci (potenciace úzkosti a neklidu).

### **Kontraindikace**

Stimulancia jsou kontraindikována u středně těžké nebo těžké depresivní poruchy, riziko potenciace suicidálního chování, psychotických stavů, mánie, mentální anorexie, schizotypálních osobností. Stimulancia rovněž nepodáváme u pacientů, v jejichž osobní a rodinné anamnéze se vyskytovaly psychózy.

V somatické medicíně nelze podávat stimulancia při hypertenzi, thyreotoxikóze, tachyarytmii, angíně pectoris a ischemické chorobě srdeční, u kardiomyopatií a infarktu myokardu.

### **Kognitivní účinky stimulancí**

Stimulancia zlepšují kvalitu pozornosti, zkracují reakční čas, zlepšují krátkodobou paměť a proces učení vůbec. Stimulancia výrazně zlepšují nepozornost a tékavost, zvyšují akademickou produktivitu a výkonnost.

**Tabulka č. 18 Významná stimulance**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)	Návykové látky
amfetamin 1/	5-50	Podle pH moči	skupina II
metylfenidát	10-60	2-4	skupina II
metylfenidát s prodlouženým účinkem	10-60	12	skupina II

1/není v České republice dostupný.

## **Psychofarmaka používaná v léčbě demencí**

### **Inhibitory cholinesterázy**

#### **Úvod**

Acetylcholinergní systém mozku je velmi důležitý pro paměťové mechanismy. Acetylcholin je tvořen v presynaptických neuronech z cholinu a acetyl-koenzymu A prostřednictvím enzymu cholinacetyltransferázy. Právě u Alzheimerovy choroby je snižené množství cholinacetyltransferázy. Acetylcholin se po svém uvolnění z presynaptického zakončení váže na své pre i postsynaptické muskarinové a nikotinové receptory. U Alzheimerovy choroby je zjišťován úbytek především nikotinových receptorů.

Po uvolnění z vazby na receptory je acetylcholin odbouráván v synaptické štěrbině acetylcholinesterázami a také butyrylcholinesterázami jejichž podíl se klinicky relevantně zvyšuje u neléčené Alzheimerovy choroby a demence s Levyho tělískami.

Kognitiva jsou látky zvyšující různými mechanismy centrální acetylcholinergní transmisí. Dle vyhlášky zdravotních pojišťoven ČR lze předepisovat inhibitory acetylcholinesteráz s hrazením pojišťovny a částečným doplatkem pacienta, v případě, že se jedná o Alzheimerovu chorobu, musí být hodnota MMSE(Mini-Mental State Examination) 20-13 bodů.

V současné době je nejužívanějším způsobem farmakoterapie Alzheimerovy demence (lehkého až středního stupně) aplikace inhibitorů acetylcholinesteráz. Některé přípravky inhibují i butyrylcholinesterázy (rivastigmin).

Inhibitory cholinesteráz jsou odbourávány jaterními cytochromy P 450. *Reverzibilní* inhibice trvá tak dlouho, pokud je účinná látka, nebo její aktivní metabolit přítomen v plazmě. Při inhibici je inhibitor odbouráván samotnými molekulami cholinesteráz. Inhibice trvá déle než přítomnost látky, či jejího aktivního metabolitu v plazmě, respektive v likvoru. *Ireverzibilní* inhibice spočívá ve vytvoření ireverzibilní komplexu mezi inhibitorem a cholinesterázou. Látky s tímto typem inhibice se nepoužívají pro velký počet nežádoucích účinků.

Inhibitory cholinesteráz jsou užívány také u demence s Lewyho tělísky. Dále se používají k léčbě demencí u Parkinsonovy choroby (rivastigmin). Příznivý efekt byl zaznamenán také u vaskulárních demencí a dalších typů demencí, také u Downova syndromu.

#### **Nežádoucí účinky a komplikace**

Nežádoucí účinky se mohou objevit především na začátku užívání, léky je třeba zvyšovat postupně. Výskyt těchto nežádoucích účinků souvisí s ovlivněním cholinergního systému, zejména GIT, především nechutenství, průjemy, někdy i vomitus. Může se objevit motorický neklid nohou.

#### **Kontraindikace**

Těžší poruchy síňokomorového vedení (prodloužení QT intervalu), gastroduodenální vředová choroba. Neměly by být podávány společně s látkami prodlužujícími síňokomorové vedení.

#### **Klinické užití**

Hlavní efekt je zpomalení průběhu demence, nikoli vyléčení. Pozitivní je rovněž příznivý účinek na chování, emotivitu, spánek a aktivity denního života.



**Některé z inhibitorů acetylcholinesterázy**  
**Tabulka č. 19 (donepezil, rivastigmin, galantamin)**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)	Způsob inhibice acetylcholinesterázy
donepezil	5-10	80	reverzibilní
rivastigmin	6-12	10	reverzibilní
galantamin	8-24	?	reverzibilní

**Parciální inhibitory NMDA receptorů (memantin)**

**Úvod**

Pro funkci CNS je nezbytný správně fungující systém excitačních aminokyselin (glutamatergní systém), je významný pro mechanismy paměti a dalších kognitivních funkcí. NMDA (N-metyl-D-aspartát) zprostředkují v součinnosti s receptory AMPA kognitivní funkce, NMDA receptory navíc otevírají kalciové kanály. U Alzheimerovy choroby dochází ke zvýšené aktivaci řady enzymů prostřednictvím NMDA receptorů a influxu molekul Ca do neuronů a tímto mechanismem dochází k buněčné apoptóze a zániku neuronů. Jediným, v současnosti používaným přípravkem z této skupiny, je memantin (Ebixa).

**Memantin**

Indikace jsou stejné, jak bylo uvedeno u předchozí skupiny, postupně je lék dávkován od 5-20 mg (2x denně) a je velmi dobře tolerován. Je hrazen v rozsahu MMSE 17-6 bodů a je schválen i pro těžká stádia Alzheimerovy nemoci.

Oba typy přípravků lze kombinovat.

**Nootropní farmaka (pozitivně ovlivňující mozkový metabolismus)**

**Úvod**

Tyto látky jsou užívány spíše na základě empirie, efektivita u demencí nebyla plně prokázána.

**Piracetam**

Zlepšuje neuronální oxidativní metabolismus a plasticitu erytrocytů. Je zkoušen u mírných kognitivních poruch, postkomočních stavů, u postintoxikačních stavů. Nepříznivě se může projevit pouze zvýšený psychomotorický neklid.

**Pyritinol**

Má kromě pozitivního efektu na oxidativní metabolismus ještě slabší protizánětlivý efekt a vylučuje volné kyslíkové radikály.

**Selegilin**

Je IMAO typu B, má in vitro vlastnosti růstového nervového faktoru nebo jeho uvolňovače. Tento efekt je však sporný, stejně jako účinnost preparátu u demencí.

**Tabulka č. 20 Neuroprotektivní léky (běžně užívané v klinické praxi)**

Generický název	Denní dávka (mg)	Biologický poločas (h)
nootropika		
piracetam	2800-4800	4-5
pyritinol	500-900	2-8
selegilin	10	prům. 39

**Psychofarmakoterapie dětského a dospělého věku**

**Úvod:**

Specializovaný obor dětské psychofarmakologie začíná rokem 1934, kdy Bradley užil úspěšně stimulantia k léčbě ADHD s poruchou chování u dětí. Tato práce však nebyla ve své době, pro převažující psychoanalytickou orientaci pedopsychiatrů, v širším měřítku akceptována. Psychofarmakoterapie se však postupně rozvíjela a v roce 1956 zaznamenala další výrazný úspěch, kterým bylo zavedení prvního antipsychotika (chlorpromazinu) v dětské psychiatrii. Další rozvoj dětské psychofarmakologie je datován přibližně od roku 1960, kdy došlo k zavádění prvních psychofarmakologických posuzovacích škál, strukturovaných vyšetření a dalších objektivních metod (dvojitě slepé, placebem kontrolované studie).

### Význam a možnosti psychofarmakoterapie dětského a dorostového věku.

Psychofarmakoterapie je nedílnou součástí klinických terapeutických přístupů v dětské psychiatrii. Vedle psychofarmakoterapie se uplatňují zejména metody psychoterapeutické (behaviorální terapie, dynamická terapie, rodinná terapie a další terapeutické přístupy). Většinou nelze farmakoterapeutické přístupy nahradit žádným jiným terapeutickým přístupem, vzhledem k tomu, že etiologie duševních poruch v dětském věku je v mnoha případech, převážně nebo výhradně, podmíněna geneticky nebo perinatálně (hyperkinetický syndrom, tiková porucha, schizofrenie dětského věku a další). Farmakoterapeutické a psychoterapeutické metody se v dětské psychiatrii vzájemně pozitivně ovlivňují.

### Etické aspekty psychofarmakoterapie dětského věku

V dětské a dorostové psychoterapii je nutné zvažovat *mezi správnou indikací, její včasnou aplikací, nežádoucími účinky a prospěchem dítěte z uvedené léčby*. Je třeba vždy vycházet z indikací ověřených kontrolovanými klinickými pokusy, event. koncensem špičkových odborníků v dětské a dorostové psychiatrii. K terapii je třeba vždy vyžádat souhlas rodičů (v indikovaných případech i písemný), a u starších dětí i jejich vlastní souhlas.

### Vývojové zvláštnosti psychofarmakologie dětského a dorostového věku

Farmakoterapie dětského věku není jen psychofarmakoterapií malých dospělých. Děti a adolescenti reagují na psychofarmaka často odlišně, (viz tabulka č. 1).

**Tabulka č. 23 Některé klinické rozdíly mezi dětmi a dospělými:**

Účinky léků / Nežádoucí účinky	Děti	Dospělí
<i>Antipsychotika</i>		
Dystonie	Běžné	Vzácnější (lineární pokles s věkem)
Akatizie	Neobvyklé	Častější
Abstinenční dyskineze	Velice běžné	Méně obvyklé
<i>Stimulantia</i>		
Euforie	Neuváděno	Běžné
<i>Trickylická antidepressiva</i>		
Antidepressivní aktivita	Zavedeno	Zavedeno
Nárůst krevního tlaku	Běžné	Neobvyklé
Tachykardie	Běžné	Neobvyklé
Riziko srdeční převodní poruchy	Častější	Méně časté
Abstinenční symptomy	Častější	Neobvyklé

### Farmakokinetika psychotropních látek

Novorozenci, děti a adolescenti nejsou z hlediska farmakokinetiky homogenní skupinou. Vzhledem k nezralosti metabolických enzymů a nízké filtrační kapacity ledvin mají *novorozenci* během několika prvních týdnů života *sníženou* schopnost vylučovat psychofarmaka (riziko toxicity léků, které užívá kojící matka). *Děti od 6 měsíců* metabolizují a vylučují již *léky účinněji než dospělí* a tato schopnost přetrvává až do puberty, kdy dochází k postupnému snížení detoxifikační schopnosti. S tím souvisí kratší poločas vylučování léků u dětí než u dospělých. Ze stejného důvodu je třeba relativně vyšších dávek léků a podávání léku 3 krát denně, aby byla zachována účinná hladina léku v plazmě. Kratší

vylučovací poločas vysvětluje vyšší výskyt rebound fenoménu při rychlém vysazení léku. (srovnej tabulku č. 24)

**Tabulka č. 24 Průměr poločasu vylučování léku v plazmě (v hod.)**

Lék	Dospělí	Děti
chlorpromazin	31	8
d-amfetamin	20	7
diazepam	24	17
lithium	21	18
metylfenidát	2,5	2,5
nortriptylin	31	21 <sup>*)</sup>
*) u adolescentů 31 hodin		

### Farmakoterapie nejdůležitějších poruch v dětském věku (léky první a druhé volby).

V následujících tabulkách č. 25 a č. 26 jsme shrnuli nejdůležitější údaje o terapii a optimálním dávkování. (Rutter, 2004, modifikováno)

#### Podávání léků v dětské a dorostové psychiatrii

Dávkování léků je vždy přísně individuální. Mělo by být zahajováno nejnižší možnou dávkou, důležité je ověřením zda přípravek nevyvolává nežádoucí účinky u individuálního pacienta. U malé části léčených pacientů je nutno počítat s výskytem paradoxních reakcí. Psychomotorický neklid může paradoxně vzniknout po benzodiazepinech např. klonazepamu, stimulantech, nootropických a karbamazepinu.

Děti do 6 let jsou léčeny za zvláště sledovaných podmínek. Antidepresiva a neuroleptika jsou u dětí do 10 let užívána jen v nižších dávkách, častěji je užíván pouze sertralín, fluoxetin, risperidon event. haloperidol. Tricyklická antidepresiva jsou užívána, spíše výjimečně, vždy za kontroly EKG.

**Tabulka č. 25 Farmakoterapie nejdůležitějších poruch v dětském věku (léky první a druhé volby).**

Onemocnění	Léky první volby	Léky druhé volby
Psychózy (vč. schizofrenie a schizoafektivní poruchy)	<b>Atypická antipsychotika</b> - risperidon - olanzapin - amisulprid	<b>Typická antipsychotika</b> - haloperidol - chlorprothixen <b>Atypické antipsychotikum</b> - clozapin
ADHD (hyperkinetická porucha)	<b>Stimulancia</b> - methylphenidat  -atomoxetin	<b>Antidepresiva</b> - dosulepin - imipramin - venlafaxin - buspiron
Obsedantně kompulzivní porucha	<b>SSRI</b> - fluvoxamin - sertralín	<b>Klomipramin</b>
Tiková porucha Tourettův syndrom	<b>Atypická neuroleptika</b> - risperidon - sulpirid - Anxiolytika - clonazepam	<b>Klasická neuroleptika</b> - haloperidol
Depresivní porucha	<b>SSRI</b> - fluvoxamin - sertralín - citalopram - fluoxetin	<b>Tricyklická antidepresiva</b> - klomipramin - dosulepin  - moclobemid
Poruchy chování	<b>Atypická neuroleptika</b> - risperidon	<b>Antiepileptika</b> - karmabamazepin

		- Lithium
Infantilní autismus	<b>Atypická neuroleptika</b> - risperidon, aripiprazol	<b>Stimulancia</b> - Lithium

Tabulka č. 26 Orientační dávkovací rozmezí v dětském a dorostovém věku. (Rutter, 2004, modifikováno)

Lék	Dávkovací rozmezí
<b>Stimulancia</b>	
metylphenidat	10-60 mg/den
<b>Antidepresiva (tricyklická)</b>	
dosulepin, imipramin, klomipramin	10-20 mg/den do 6 let 10-75 mg/den do 12 let 50 – 150 mg/den po 12 letech
atomoxetin	1,2-1,5 mg/kg
<b>SSRI</b>	
sertralin	25-150 mg/den
fluvoxamin	50-300 mg/den
fluoxetin	10-60 mg/den
<b>Antipsychotika (neuroleptika)</b>	
haloperidol (Haloperidol)	0,5-8 mg/den <i>do puberty</i> 1-16 mg/den <i>v postpubertálním období</i>
sulpirid	25-500 mg/den
klozapin	50-600 mg/den
olanzapin	2,5-20 mg/den
risperidon	0,25-6 mg/den
amisulprid	25-1000 mg/den
ziprasidon	10-120 mg/den
<b>Thymopropylaktika</b>	
lithium carbonicum	0,6-1 mEqv/l (sérová hladina)
karbamazepin	5-10 mg/l tj. 21-42 mikromol/litr (sérová hladina)
klonazepam	0,5-4 mg/den
<b>Ostatní</b>	
bupiron	10-45 mg/den

### Věkem dané rozdíly nežádoucích účinků psychotropních látek

#### Antipsychotika

*Akutní dystonie* indikovaná antipsychotiky je nejběžnější v prvních dvou desetiletích života a její výskyt klesá úměrně s věkem. Akutní dystonie u dětí probíhá dramaticky s náhlým výskytem *tortikolis* event. *retrokolis* provázené výraznou úzkostí a křečemi a stahy obličejového svalstva a krku. Po aplikaci antiparkinsonik a diazepamů v nízkých dávkách rychle ustupuje. Její vznik souvisí s větší citlivostí dětí k extrapyramidovým příznakům a může vzniknout nejen po antipsychotických 1. generace, ale také po některých antipsychotických 2. generace, které přece jenom u dětí a adolescentů mají na rozdíl od dospělých extrapyramidové účinky. U dětí je vždy nutno vyloučit jiné příčiny *tortikolis* zejména zánětlivé procesy CNS nebo příčiny lokální. Akutní *tortikolis* se může rovněž rozvinout po požití při záměně léků u dítěte, které antipsychotikum neužívá. Riziko extrapyramidových příznaků u dětí může stoupat při použití kombinace antipsychotikum 2. generace a léky skupiny SSRI. Během užívání antipsychotik se mohou objevit *abstinenční dyskinézie po náhlém vysazení* antipsychotika podstatně častěji u dětí než u dospělých. Naproti tomu *akathisie* indukovaná léčbou antipsychotiky je u dětí méně obvyklá, ale její incidence s věkem stoupá. *Tardivní dyskinézie* u dětí může mít charakteristiky, jež jsou atypické pro dospělé. *Parkinsonismus* u dětí může mít

nečekané rysy, jako je relativní rezistence vůči anticholinergikům, zhoršování parkinsonismu při *nižších* dávkách antipsychotik ve srovnání s dávkami středními nebo dokonce vyššími.

#### Karbamazepin

Karbamazepin může u dětí a adolescentů vyvolat "paradoxní" nežádoucí účinky, jako je impulzivita, hyperaktivita, agresivita a mánie. Výskyt těchto nežádoucích účinků je však relativně velmi nízký.

#### Stimulancia

U dospělých je známé, že stimulancia vyvolávají euforii, ale u dětí se místo toho objevuje dysforie. V průběhu léčby hyperkinetického syndromu stimulancii signalizuje rozvoj dysforie nutnost snížení dávkování stimulancia event. užití antidepressiva.

#### Atomoxetin

Lék je užíván u ADHD dětského a adolescentního věku, mechanismus účinku: inhibice reuptaku noradrenalinu.

#### Tricyklická antidepressiva (TCA)

Tricyklická antidepressiva (TCA) u dětí spíše zvyšují diastolický krevní tlak. Jejich případné náhlé vysazení TCA může vyvolat abstinenční symptomy, jako je nausea, bolesti hlavy, či myalgie. Byla zvažována možnost, že tricyklická antidepressiva jsou pro děti kardiotoxičtější než pro dospělé, zvláště po náhlé smrti 4 dětí léčených desimipraminem, ale důkazy nejsou přesvědčivé. Přesto před nasazením a v průběhu podávání TCA je indikováno EKG vyšetření. U hyperaktivních dětí mohou příznivé účinky dlouhodobě podávaného TCA časem odeznít navzdory stálým plazmatickým hladinám. Pak je nutná změna použité skupiny léků.

#### Závěr

Popisy indikací jednotlivých skupin farmak jsou obsaženy v příslušných kapitolách dětské a dorostové psychiatrie. Včasné užití psychofarmak u dětí je základním předpokladem k léčbě řady poruch v pedopsychiatrii. Je chybou tyto léky neindikovat, léky jsou v pedopsychiatrii snášeny lépe než v psychiatrii dospělých, vylučovány jsou rychleji, riziko nežádoucích účinků je při správné aplikaci malé.

#### Použitá literatura, možnosti dalšího studia problematiky:

J. Raboch, R. Jiráček, I. Paclt: Psychofarmakologie pro praxi. Triton 2007, 167s., II. rozšířené vydání  
J. Raboch, P. Zvolský a kol. Psychiatrie, Galen, 622s

Kontrolní otázky a odpovědi (1.odpověď je vždy správná, ostatní jsou chybné.)

Můžeme léčit poruchy spánku níže uvedenými antidepresivy?

Poruchy spánku můžeme léčit mimo jiné také dosulepinem nebo trazodonem

Poruchy spánku nelze léčit ani dosulepinem ani trazodonem

Poruchy spánku lze léčit trazodonem, ale nikoliv dosulepinem

Poruchy spánku lze léčit dosulepinem, ale nikoliv trazodonem.

Atomoxetin v léčbě ADHD u dětí:

Atomoxetin je účinný lék v léčbě ADHD, hyperkinetické poruchy

Atomoxetin nebyl užit v léčbě ADHD u dětí.

Atomoxetin může vyvolat závislost.

Atomoxetin pravidelně vyvolává úzkost

Antipsychotika jsou užívána k léčbě:

Psychotických onemocnění a dalších psychických poruch

Antipsychotika jsou užívána pouze k léčbě psychotických onemocnění

Antipsychotika jsou kontraindikována u pacientů s bipolární poruchou

Antipsychotika se nepoužívají k tlumení psychomotorického neklidu

Stimulancia:

Jsou užívána k léčbě hyperkinetické poruchy v dětství a nevyvolávají drogovou závislost

Jsou užívána k hyperkinetické poruchy u dětí a způsobují drogovou závislost

Vždy narušují spánek

Zlepšují psychomotorickou instabilitu, ale nezlepšují pozornost