

Farmakoterapie

Psychofarmakoterapie má za cíl ovlivnit **neurotransmitterové systémy** v mozku a důsledku toho zmírnit až odstranit symptomy duševních poruch.

Psychofarmaka působí různými způsoby:

- **inhibice (blokování/zpomalování) enzymu**, který rozkládá neurotransmitter tím pádem zvyšují dostupnost neurotransmiteru v synaptické štěrbině po jeho vylití
- **inhibice transportéru zpětného vychytávání** neurotransmiteru na presynaptické membráně, tím pádem zvyšují dostupnost neurotransmiteru v synaptické štěrbině po jeho vylití
- **antagonismus receptorů** - farmakum se naváže na receptor a **deaktivuje ho**, tím pádem neurotransmitter na receptoru nemůže působit, snižuje se jeho efekt
- **agonismus receptorů** - farmakum se naváže na receptor místo neurotransmiteru a **aktivuje ho** jako kdyby ho aktivoval neurotransmitter, zvyšuje jeho efekt.

Multimodální farmaka kombinují více těchto způsobů působení



Rozdělení psychofarmak do skupin je kategorické, psychofarmaka v určité skupině neléčí pouze poruchu podle které jsou nazvané, používají se v širokém spektru jiných indikací, včetně oborů medicíny mimo psychiatrii (např. antidepresivami se neléčí pouze deprese ale široké spektrum stavů od neurotických poruch, přes reakce na stres, poruchy spánku, impulzivní poruchy, až po předčasnou ejakulaci a močovou inkontinenci).

Rozdělení psychofarmak

- **Antidepresiva (léky s indikací léčby deprese)**
 - Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů (1.generace)
 - TCA (tricyklická antidepresiva)
 - MAOI (inhibitory monoaminoxidázy) (2.generace)
 - Selektivní inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů (3.generace)
 - SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
 - SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)
 - DNRI (inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu)
 - Multimodální agonisté (4.generace)
- **Antipsychotika (neuroleptika) (léky s indikací léčby psychózy)**
 - Typická (1.generace)
 - Incizivní (silný selektivní blok D receptorů)
 - Sedativní (slabý blok D receptorů)
 - Atypická (2.generace)
 - MARTA (multi acting receptor targeted antipsychotic)
 - benzamidy (selektivní antagonisté D receptorů a 5-HT)
 - SDA (antagonisté serotoninu a dopaminu)
 - Moderní - (3.generace)
 - D2,D3 agonisté/antagonisté
- **Anxiolytika (léky s indikací léčby akutní úzkosti)**

- benzodiazepinová
- nebenzodiazepinová
- léky potlačující úzkost s jinou primární indikací
- **Hypnotika** (léky s indikací léčby poruch spánku)
 - barbituráty (1.generace)
 - benzodiazepiny (2.generace)
 - Z-hypnotika (3.generace)
 - melatoninová hypnotika (4.generace)
 - léky zlepšující kvalitu spánku s jinou primární indikací
- **Kognitiva a nootropika** (léky s indikací léčby demencí)
 - AChEI - inhibitory acetylcholinesterázy
 - inhibitory NMDA glutamátových receptorů
 - nootropika
- **Thymoprofylaktika** (stabilizátory nálady)
 - Lithium
 - Antiepileptika
 - Antipsychotika 2. generace
- **Psychostimulancia**
- **Léky používané v léčbě závislosti**
 - substituce
 - aversiva
 - anticravingové preparáty

Antidepressiva

Základní léková skupina k léčbě **deprese**

Další indikace:

- Úzkostné poruchy (léky 1. volby) – vč. obsedantně-kompulzivní poruchy a posttraumatické stresové poruchy
- Poruchy spánku (léky 1. volby)
- Chronická bolest
- Poruchy příjmu potravy

Nejčastější princip působení: zvýšení hladiny monoaminů (zejména serotoninu, ale i noradrenalinu a dopaminu) v synaptické štěrbině: bloádou zpětného vychytávání nebo inhibicí degradujícího enzymu. Malá část antidepressiv přímo ovlivňuje postsynaptické receptory druhých neuronů.

TCA (tricyklická antidepressiva)

- vysoce účinná, fungují přes mnoho receptorů, proto mají i mnoho nežádoucích účinků (anticholinergní, antigistaminové, antiadrenergní působení- nežádoucí účinky na srdce, kognitivní funkce, metabolismus), vhodné u těžkých depresí za hospitalizací. Dnes se užívají méně často.
- patří sem první antidepressivum vyrobeno v 50. letech 20. století **imipramin**.

MAOI (inhibitory monoaminoxidázy)

- používají se méně, nelze kombinovat s většinou preparátů pro interakce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů

-nejvíce používané antidepresiva, **u deprese, úzkostí, chronických bolestí** -dobře tolerované

• SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)

- Nejčastěji užívaná antidepresiva, **antidepresiva 1. volby** na depresivní a úzkostné příznaky.
- Mohou je předepisovat i praktičtí lékaři
- Účinná s pouze mírnými nežádoucími účinky
- Nejčastější nežádoucí účinky: nevolnost, plynatost a jiné střevní obtíže (bývají pouze na začátku léčby), sexuální dysfunkce (porucha orgasmu a ejakulace, porucha vzrušivosti) a snížená kvalita spánku (musí se brát ráno), někdy paradoxní útlum (pak se berou večer)
- Častým pozorovaným efektem u léčby SSRI je **oploštění emocí** (pacient není schopen procítit emoce v plné hloubce). do jisté míry je to žádoucí efekt, ale někteří pacienti vnímají nepříjemně.
- Příklady: **sertralin** (Zoloft), **escitalopram** (Ciprexal, Elicea), fluoxetin (Deprex, Magrilan), citalopram (Citalec)

• SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)

- aktivizující, zvyšují míru energie lépe než SSRI, silnější efekt, při dostatečně vysoké dávce efekt na chronickou bolest, nežádoucí účinky oproti SSRI ještě zvýšení krevního tlaku, tachykardie.
- **venlafaxin** (Olvexya, Argofan)

• DNRI (inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu)

- aktivizují depresivního pacienta, dobře působí na hypohedonii, hypobulii, pozitivně působí také na ADHD (3. volba) a závislosti- potlačení bažení (často se používá u snahy přestat s kouřením)
- **bupropion** - Elontril, Wellbutrin

Multimodální agonisté

- Inhibitory re-uptaku serotoninu, které současně přímo působí na serotoninových receptorech
 - **trazodon (trittico)** - tlumící, častá volba u poruch spánku
 - **vortioxetin** (Brintellix) - nejnovější antidepresivum, účinné hlavně na úzkosti, dysforické rozlady, působí pozitivně na kognici, relativně lépe tolerovaný, než SSRI
- **mirtazapin** - působí přes blokádu presynaptických noradrenergických auto a heteroreceptorů, zvyšuje serotoninergní účinek, blokuje 5-HT₂ receptory, tím zvyšuje dopaminergní transmissi v prefrontální kůře, blokuje histaminové receptory - nežádoucí účinek je útlum a narůstání hmotnosti, častá volba u poruch spánku
- **agomelatin** (Valdoxan) - agonismus na serotoninových a melatoninových receptorech, upravuje spánek a cirkadiální rytmy, zlepšuje mírné depresivní příznaky
- **tiapneptin** (Coaxil) zvyšuje (!) zpětné vychytávání serotoninu, agonista μ -opioidních receptorů, inhibuje glutamatergní receptory a stimuluje neurogenezi. Má minimum nežádoucích účinků, nezatěžuje vnitřní orgány (v minulosti hojně využíván u starších osob a u závislých osob na alkoholu s depresí a úzkostmi) Vysoké dávky mohou vést k stimulačnímu účinku a euforii, má návykový potenciál ! **Riziko zneužívání!** Nesmí se předepisovat u lidí se sklonem k závislostem, **ostatní antidepresiva lze v současné době považovat za bezpečné léky - co se týče rizika závislosti.**

Třezalka tečkovaná *Hypericum perforatum*

- bylinné antidepresivum, roste u nás často jako plevel
- obsahuje látky, které působí v mozku obdobně jako antidepresiva, ale méně intenzivně
- užívána ve formě tablet nebo čajových odvarů
- v některých státech (Německo) je běžně podávána na mírné formy deprese
- Nevýhoda : **Interakce s léčiv**y (inhibuje jaterní enzym, který metabolizuje řadu léčiv, vč. léků na ředění krve, perorální antikoncepci nebo léků na srdce!)
- Další nežádoucí účinky: fotosenzivita (iritace kůže sluncem, snadnější spálení), zažívací problémy.



Další byliny s antidepresivním působením:

- šafrán
- levandule - také anxiolytické působení, je základem volně prodejného přípravku **Lavekan**

Principy užívání antidepresiv

- Nástup účinku velmi **pozvolný** - 1. efekt zhruba za 2 týdny, plný efekt za 4-6 týdnů při dostatečné dávce
- po zahájení terapie může paradoxně dojít k zhoršení depresivních a úzkostných symptomů - aktivizace může být vnímaná jako nepříjemná, při zahájení terapie se vyskytují intenzivnější

- nežádoucí účinky. Někdy podáváme na přechodnou dobu do nástupu účinku antidepresiv anxiolytika, nejčastěji benzodiazepiny (u závislých nebenzodiazepinové anxiolytika)
- Efekt antidepresiv hodnotíme až po několika týdnech
 - Při nedostatečné účinnosti:
 - zvýšíme dávku a pokud to nezabere, tak:
 - **kombinace**: přidáme další antidepresivum s jiným mechanismem účinku aby se doplnili
 - **switch**: vyměníme primární antidepresivum za jiné
 - **augmentace**: přidáme lék z jiné skupiny posilující účinek antidepresiv (některá antipsychotika, stabilizátory nálady)
 - **nasazujeme postupně** od nižších dávek k zamezení výrazných nežádoucích účinků - **titrace dávky**
 - **vysazujeme postupně**, jinak hrozí **syndrom z vysazení** (chřipkovité příznaky, nespavost, úzkost, podrážděnost)
 - při předávkování nebo nevhodné kombinaci hrozí **serotoninový syndrom** (nadbytek serotoninu s příznaky: nevolnost, třes, přehřátí, pocení, zvýšení tlaku, ale také možnost mánie či halucinací- potenciálně život ohrožující stav) zejména riziko při kombinaci MAOI s inhibitory reuptaku
 - minimální doba užívání k zajištění dlouhodobého účinku je 1 rok.
 - **3 fáze léčby antidepresivy**:
 1. Akutní - 6-12 týdnů, cílem je redukce depresivních příznaků
 2. Pokračovací - 4-9 měsíců, cílem je udržení a stabilizace remise, zabránění relapsu a odstranění reziduálních (zbytkových) příznaků
 3. Udržovací - > 9 měsíců, cílem je zabránit nové epizodě deprese
 - Při první epizodě deprese je doporučena pokračovací léčba 9 měsíců, po 2. epizodě se doporučují 2 roky, po 3. epizodě 5 let a po 4. celoživotní terapie

Volba antidepresiva se řídí klinickými symptomy deprese

1. Deprese s agitací a nespavostí > sedativní antidepresiva (trazodon, mirtazapin)
2. Deprese s apatií a zpomalením psychomotorického tempa - aktivizující antidepresiva (SSRI, SNRI, DNRI)
3. Deprese s psychotickými příznaky > kombinace antidepresiva a antipsychotika
4. Deprese s úzkostí > serotoninová antidepresiva SSRI, SNRI, vortioxetin
5. Deprese s vážnými suicidálními tendencemi > kombinace antidepresiva s benzodiazepiny nebo stabilizátory nálady, elektrokonvulzivní terapie (šoky), tricyklická antidepresiva, pacient by měl být hospitalizován
6. Deprese s kognitivní poruchou > vortioxetin
7. Deprese se sexuálními dysfunkcemi > NDRI, vortioxetin, trazodon

Antipsychotika

Též neuroleptika, základní léková skupina k léčbě **psychóz**. Účinek je **halucinolytický a delirolytický**. Všechny antipsychotika blokují postsynaptické D receptory v **mesolimbické dopaminergní dráze** (reset systému významotvornosti).

Další indikace:

- Stabilizace nálady (bipolární afektivní porucha) - antimanický efekt
- Úprava spánku při nespavosti

- Tlumení neklidu a poruch chování
- Augmentace v léčbě deprese či úzkostí (pokud samotná antidepresiva nefungují, pouze vybrané druhy)
- Syndrom dráždivého tračníku (amisulprid)

Typická antipsychotika (1. generace)

- **Incizivní** - silný blok všech D receptorů - výrazný antipsychotický účinek (např.: **Haloperidol**)
 - antagonismem dopaminu v mesokortikální dráze může vést ke **zhošení negativních příznaků**: apatie, abulie, anhedonie, porucha exekutivních funkcí.
 - antagonismem dopaminu v nigrostriatální dráze může vést k takzvaným **extrapyramidovým nežádoucím účinkům**
 - **parkinsonský syndrom** (třes končetin, psychomotorické zpomalení, hypomimie, svalová rigidita, problém zahájit pohyb, šouravá chůze)
 - **křeče** svalů
 - **dyskineze** - pozdní nežádoucí účinek- nekontrolované krouživé pohyby jazyka, očí a končetin, pomlaskávání
- **Sedativní**- slabý blok D receptorů, působí přes řadu jiných receptorů (zejména blok histaminových receptorů), cílem je zejména sedace pacienta, anxiolýza (mírnění úzkosti). Často se používají v jiných indikacích než u psychóz Např. nespavost, silné úzkosti, agitovanost pacienta. **Chlorprothixen, Melperon (Buronil), Tiaprid** .

Atypická antipsychotika (2.generace)

- MARTA (multi acting receptor targeted antipsychotic) - **olanzapin**, (Zyprexa), kvetiapin, klozapin
- benzamidy (selektivní antagonisté D receptorů a 5-HT 2) - **amisulprid**, sulpirid
- SDA (antagonisté serotoninu a dopaminu) - **risperidon**, lurasidon
- jsou mnohem lépe snášena než antipsychotika 1. generace kvůli selektivnějšímu působení na dopaminové receptory (fungují více v místech, kde je to žádoucí), rovněž blokují 5HT-2 receptory v prefrontálním kortexu (aktivace 5HT-2 receptorů zde snižuje dopamin) a tím zde zvýší dopamin a příznivě ovlivňují zejména negativní příznaky, působí přes řadu dalších receptorů a transmitterů
- jedná se dnes o léky **první volby v léčbě psychóz**
- možné nežádoucí účinky: **metabolický syndrom** (zvýšení cholesterolu a cukru v krvi, zvýšení hmotnosti) **hlavně u MARTA**, dále může být útlum, u ostatních skupin v nižší míře než předchozí generace rovněž extrapyramidové symptomy

Moderní antipsychotika (3.generace)

- D2,D3 agonisté/antagonisté - **aripiprazol** (Abilify), kariprazin
- na základě hladiny dopaminu zvyšují nebo snižují jeho množství (vyklaďují hladinu dopaminu)
- mají mírnější nežádoucí účinky, nemají za nežádoucí účinek metabolický syndrom, mají příznivý efekt na negativní symptomy

Antipsychotika existují i v injekční formě k intramuskulárnímu podání:

- **Okamžité** - rychle se vstřebávající, používají se na tlumení akutního neklidu: haloperidol- často v kombinaci s benzodiazepiny, nebo olanzapin.
- **Depotní** - větší množství léčiva vytvoří ve svalu zásobárnu ze které se pak léčivo pomalu vylučuje do krve. U starších preparátů je frekvence podání každé 2-3 týdny, u novějších až každé 3 měsíce.

Neuroleptický maligní syndrom

- riziko podávání všech antipsychotik, nejvíce ale u incizivních antipsychotik 1. generace
- mechanismus účinku je přes narůstající svalovou ztuhlost a postupné rozpadání svalů, stav je doprovázen tremorem, hypertermií, nestabilním krevním tlakem a pulzem, deliriem, může vést k selhání ledvin
- léčba spočívá v okamžitém vysazení antipsychotik, podávání spazmolytik, intravenózní hydratace, chlazení organismu
- jedná se o životohrožující stav, nutná hospitalizace na JIP.
- k prevenci vzniku se antipsychotika nasazují pomalu a postupně, nepřekračují se doporučené denní dávky, sledují se nežádoucí účinky jako svalová ztuhlost, křeče, tělesná teplota.

Anxiolytika

Léky k mírnění **akutní úzkosti** (nikoliv k léčbě úzkostných poruch). Mají účinek anxiolytický i hypnotický, někdy je souhrnně pojmenováváme *hypnosedativa*.

Benzodiazepinová anxiolytika

- Působí na GABA receptorech
- Nesou riziko závislosti
- Účinky:
 - **Hypnosedativní** – utlumují aktivitu CNS, v mírné hladině působí proti úzkosti, ve vyšší navozují spánek
 - **Antikonvulzivní** – proti křečím, používají se při léčbě a prevenci epileptických záchvatů
 - **Myorelaxační** – relaxují svaly, využití u celkové anestézie
 - **Amnestické** – působí poruchy paměti
- 3 skupiny podle vylučovacího poločasu (za jak dlouho se vyloučí z těla polovina užitá dávka)
- benzodiazepiny s delším poločasem (přetrvávají v těle déle) nesou menší riziko závislosti (není je nutné brát tak často, pomaleji narůstá tolerance), ale působí sedací a snížení pozornosti i následující den po užití, je u nich větší riziko kumulace v těle
- benzodiazepiny s kratším poločasem působí častěji závislost s vážnějším odvykacím stavem (ten je u benzodiazepinové závislosti relativně často komplikován epileptickými záchvaty), je u nich nižší riziko kumulace v těle (vhodnější např. u starších lidí)
 - Benzodiazepiny s dlouhým vylučovacím poločasem (>24 hod): **diazepam** (též Apaurin- i.v.forma), klonazepam (Rivotril), chlordiazepoxid (Elenium)
 - Benzodiazepiny se středním vylučovacím poločasem (12-24 hod): **alprazolam** (Neurol, Xanax, Frontin), bromazepam (Lexaurin)
 - Benzodiazepiny s krátkým vylučovacím poločasem (<12 hod): **oxazepam**, tofizepam, lorazepam, midazolam (Dormicum)
- **Zásady léčby benzodiazepiny:**
 - Léčba by neměla přesáhnout 4-6 týdnů kontinuálního užívání (kvůli riziku vzniku závislosti)
 - co nejnižší dávka co nejkratší dobu
- **Indikace:**
 - Na začátku terapie antidepressivy (deprese, úzkostné poruchy) – antidepressivům trvá 2-3 týdny než začnou působit, na začátku terapie antidepressivy může dojít paradoxně k zhoršení symptomů, proto u těžších depresivních stavů využíváme přechodně

benzodiazepiny

- Akutní léčba epileptického záchvatu
- V rámci detoxifikace od návykových látek (zejména alkoholu a hypnosedativ)
- Akutní úzkost a nespavost – především pokud je úzkost/nespavost přechodnou stresovou reakcí na nějakou událost
- Fobické poruchy, panická ataka – nepředpokládá se kontinuální užívání, psychoterapie však hraje prim v léčbě těchto poruch
- Relaxace svalů a navození amnézie u celkové anestézie
- Potlačení akutního neklidu v rámci akutní psychiatrie

• **Nežádoucí účinky benzodiazepinů**

- Vznik **závislosti** s fyzickým odvykacím stavem (návrat úzkosti a nespavosti, třes, pocení, slabost, epileptický záchvat, delirium) a rychlým nárůstem tolerance - tento odvykací stav je potenciálně život ohrožující
- Nadměrný **útlum**, velmi rizikové jsou kombinace vysokých dávek benzodiazepinů a intoxikace alkoholem (hrozí zástava dechu), nebo jinými léky tlumivými na CNS, na benzodiazepiny v případě předávkování existuje **protilék (flumazenil)**
- Nekvalitní spánek (architektonika spánku při užití benzodiazepinu není přirozená), druhý den hrozí nadměrná únava (tzv. spánková opilost neboli reziduální příznaky) se snížením koncentrace a prodloužením reakčního času (vyšší nehodovost)
- Negativní vliv na motoriku v důsledku myorelaxace, útlumu koordinace (častější úrazy, pády)
- Snížení krevního tlaku, vertigo
- U starších osob a dětí může vést užití benzodiazepinu k tzv. **paradoxní reakci** (nabuzení, neklid až delirantní stav)
- Dlouhodobé užívání má negativní vliv na kognitivní funkce s vyšším výskytem **poruch paměti a demence** ve stáří

Nebenzodiazepinová anxiolytika

- **Guaifenezin** – působí relaxaci svalů, tlumí bolest hlavy, je i součástí léky proti bolesti (Ataralgin) či chřipce; pro akutní zvládnutí mírné úzkosti, není na recept
- **Hydroxyzin (Atarax)** – působí relaxaci svalů, mírný útlum, usnadňuje spánek, nenese riziko závislosti, pro akutní zvládnutí mírné až střední úzkosti (působí přes blok histaminových receptorů)
- **Buspiron** – nepůsobí tlumivě (sedativně), nepotlačuje akutní úzkost, musí se užívat alespoň 1-3 týdny k plnému efektu, působí přes serotoninový systém, který je u úzkostných chorob v nerovnováze
- **Chlorprothixen** - ze skupiny sedativních antipsychotik, v nízkých dávkách se používá k anxiolyze

Anxiolyticky působící léky s jinou hlavní indikací

- **Antidepresiva** – **první farmakoterapeutická volba u úzkostných poruch**, nejčastěji využívané k dlouhodobé úzkostnosti, užívají se antidepresiva, která působí na serotoninový systém: SSRI (sertralín...), SNRI (venlafaxin...)
- **Antipsychotika** – nejčastěji quetiapin (Derin), chlorprothixen; spíše u stavů, kdy antidepresiva a nenávyková anxiolytika nejsou dostatečně účinná - jako augmentace.
- **Antiepileptika** – pregabalín (Lyrica) – snižuje úzkost a nespecifické vnitřní napětí, používá se s efektem u generalizované úzkostné poruchy a při léčbě lékové závislosti, vyvolává pocity klidu, uvolnění, někdy až mírnou euforii. Pregabalín je částečně euforizující, bývá zneužíván, může vést k vzniku fyzické závislosti, i když má nižší návykový potenciál, než benzodiazepiny - v léčbě

závislosti na benzodiazepinech pomáhá překlenout období vysazení, ale doporučuje se pak rovněž postupně vysadit.

Hypnotika

Léky k navození a udržení spánku. Některé mají účinek hypnotický i anxiolytický, někdy je souhrnně pojmenováváme *hypnosedativa*.

V léčbě nespavosti: 1. krok: správná spánková hygiena 2. krok: psychoterapie s nácviky relaxačních technik a až poté užívání hypnotik při selhání předchozích postupů

I. Generace hypnotik: Barbituráty

- např. **fenobarbital**
- působí na GABA receptory
- obsolentní v této indikaci (používají se dnes v medicíně jen ve velmi specifických indikacích)
- Nesou riziko závislosti
- Neexistuje protilék, tolerance vzniká rychle na účinek, ale ne na toxicitu > velmi snadné předávkování, při kterém hrozí smrt

II. Generace: Benzodiazepiny

- viz přechodí kapitolu : Anxiolytika

III. Generace: Z-hypnotika

- Tzv. nebenzodiazepinová hypnotika
- např.: **zolpidem** (Hypnogen, Sanval, Stilnox, Ambien), zaleplon, zopiklon
- strukturálně odlišné od benzodiazepinů, ale vážou se rovněž na GABA receptory, jsou selektivnější k hypnotickému účinku, působí primárně na spánek (nepůsobí antikonvulzivně, myorelaxačně apod. na rozdíl od benzodiazepinů)
- Původně vynalezeny jako nenávyková varianta benzodiazepinů s minimem nežádoucích účinků, dnes ale víme, že **závislost na Z-hypnoticích je podobná závislosti na benzodiazepinech**, riziko vzniku závislosti je ale o něco málo nižší, u zneužívání vysokých množství je častý paradoxně aktivizující efekt, odvykací stavy mohou být komplikované epileptickými záchvaty a deliriem.
- Po užití může docházet k paradoxním reakcím, anterográdním ztrátám paměti a poruchám chování
- Architektonika spánku není významně narušena (méně reziduálních příznaků druhý den)
- Indikací je akutní - přechodná nespavost (insomnie) – např. po prožití traumatizující události

IV. Generace: Melatoninová hypnotika

- Působí na melatoninové receptory
- Melatonin = hormon produkováný epifýzou (šišinkou, nadvěskem mozkovým) během tmy, tvoří se přeměnou serotoninu, hlavní funkce: řízení cirkadiálních rytmů, navození spánku, vliv na náladu a endokrinní aktivitu.
- Sekrece melatoninu postupně klesá s věkem
- Melatoninová hypnotika:

- Perorálně užívaný **melatonin** – doporučuje se při jet-lagu, v rámci úpravy narušených cirkadiánních rytmů, u nespavosti starších osob
- **Agomelatin (Valdoxan)** – antidepresivum, které kombinuje účinek na melatoninových receptorech s účinkem na serotoninový systém

Ostatní psychofarmaka

Nejčastěji se užívají v této indikaci:

- **antidepresiva**
 - trazodon
 - mirtazapin
 - často 1. volba u poruch spánku
- **antipsychotika**
 - quetiapin (Derin)
 - chlorprothixen
 - melperon (Buronil)
- **antihistaminika**
 - léky původně proti alergii
 - Prothazin
 - Dithiaden

Kognitiva a nootropika

Léky uplatňující se při léčbě **demence**. Nevyléčí demenci, ale pozitivně ovlivňují kognitivní funkce pacienta, **zlepšují kvalitu života a oddalují nástup těžších stádií demence**. Působí také pozitivně na poruchy chování v rámci demence.

V mozku cílí na cholinergní systém (**acetylcholin**) a glutamátergní systém (**glutamát**).

Kognitivna působící na cholinergní systém

- Mechanismus:
 - **Acetylcholin** se účastní procesu učení, správné funkce paměti a jiných kognitivních funkcí, jeho dostatečná hladina je nutná na zachování lucidity vědomí.
 - Degenerace cholinergních neuronů a tím snížené působení acetylcholinu - chronický nedostatek je podkladem **Alzheimerovy choroby**
 - Akutní nedostatek acetylcholinu vede k **deliriu**
 - Acetylcholin se uplatňuje i v periferním nervovém systému (nervosvalová spojení a vegetativní systém, který řídí vnitřní orgány).
- **Inhibitory acetylcholinesterázy**
 - Léky, které **blokují degradační enzym acetylcholinu - acetylcholinesterázu (AChE)** na acetylcholinergních synapsích a tím zvyšují jeho množství.
 - Indikace: Alzheimerova demence a některé další demence (např. u Parkinsona)
 - Nežádoucí účinky vyplývají z nežádoucího ovlivnění vnitřních orgánů díky zvýšení acetylcholinu na periférii: pokles srdeční frekvence, průjem, špatné trávení, stah průdušek u astmatiků.
 - např. **donepezil**

Kognitivna působící na glutamátergní systém

- Mechanismus:
 - **Glutamát** je hlavní excitační mediátor v mozku
 - zvýšená stimulace NMDA receptorů vede k **excitotoxicitě** – do buněk proudí příliš mnoho vápníku, ten aktivuje řadu enzymů, které začnou štěpit buněčné molekuly → poškození mitochondrií a zánik celé buňky
 - tento mechanismus se uplatňuje v rozvoji Alzheimerovy demence, vaskulární demence (demence při mozkových infarktech) a řady neurologických a psychiatrických onemocnění
- **Inhibitory glutamátových receptorů NMDA**
 - Zabraňují nadměrné aktivaci NMDA receptorů a tím excitotoxicitě a poškození neuronů
 - Indikace: Alzheimerova demence, vaskulární demence
 - např. **Memantin**

Nootropika

- Léky pozitivně ovlivňující metabolismus, prokrvení a okysličení mozku
- Uplatňují se jako **doplněk léčby u demencí** (samotné nemají dostatečnou efektivitu), při poruchách paměti, ke zvýšení mentální výkonnosti
- **Gingo Biloba** – komplexní účinky (vyčytává volné radikály, protizánětlivý efekt, neuroprotektce...), studie prokázaly mírný pozitivní efekt na kognici u demence
- Ostatní léky – vitamin E, piracetam, nicergolin... - studie neprokázaly efekt nebo výsledek studií je sporný, teoreticky mohou fungovat léky zlepšující prokrvení mozku v časně době po mozkové mrtvici, nebo po úrazech

Thymoprofylaktika

Taktéž *stabilizátory nálady, thymostabilizéry*. Jedná se o heterogenní skupinu farmak, které mají za cíl **mírnit výrazné kolísání v polaritě emocí**. Mechanismus účinku není plně objasněn, (hypotetizuje se o zásahu do elektircké stabilizace neuronálních membrán, částečném serotoninergním efektu, neuroplastickém působení...)

- Hlavní indikace:
 - **Bipolární afektivní porucha** (zkratka BAP), léčba manické nebo depresivní epizody, udržovací „profylaktická“ léčba
- Další indikace (pouze u některých podskupin):
 - Zmírnění emoční nestability (např. u emočně nestabilní poruchy osobnosti, studie ale neprokázali jasnou efektivitu v této indikaci, hlavní lék v této indikaci je quetiapin s dobrým efektem na derealizaci často se u této dg. vyskytující)
 - Zmírnění impulzivity (včetně jako podpora abstinence u závislých s výraznou impulzivitou)
 - Zmírnění patologické agresivity (např. organická poškození mozku – vč. dlouhodobého abúzu drog, dále u poruch osobností, mentální retardace...)
 - U poruch emocí redukuje riziko sebevraždy

Lithium

- Používáno již v 19. století na léčbu mánie, později zakázáno pro výskyt úmrtí po podávání. V polovině 20 století znovu objeveno - úmrtí bylo v důsledku úzkého terapeutického okna - u Lithia je nutná **laboratorní monitorace hladin**
- Při větším překročení toxické dávky > akutní otrava (zejména selhání ledvin, kardiotoxicita, křeče, delirium, status epilepticus) může vést ke smrti

- Mírné chornické překročení toxické dávky > ale i dlouhodobé nežádoucí účinky chornického podávání při normálních hladinách (poškození ledvin, štítné žlázy, kůže, průjmy, bolesti hlavy, arytmie, vypadávání vlasů...)
- Používá se při léčbě bipolární poruchy, kde dobře funguje jak v rámci udržovací terapie, tak v rámci léčby akutních epizod, efektivní u bipolární deprese, antisuicidální efekt.

Thymostabilizační léky s původně jinou indikací

- **Antiepileptika**
 - valproát
 - lamotrigin
 - karbamazepin
 - pregabalin
- **Atypická antipsychotika**
 - olanzapin
 - aripiprazol
 - quetiapin
 - risperidon
- uplatňují se při stabilizaci emocí nejen v rámci bipolární poruchy
- **valproát** je výrazně teratogenní (poškozuje plod), neměl by se používat ani u žen, které jsou ve fertilním věku a neužívají antikoncepci, dále je toxický na játra, kostní dřeň, musí se monitorovat hladiny jak valproátu, tak jaterních enzymů, krevní obraz.
- Antiepileptika využíváme s výhodou u pacientů, kteří trpí epilepsií a emoční nestabilitou zároveň (časté u závislostí - zejména alkohol)
- V rámci bipolární poruchy ne všechny léky fungují všestranně jako lithium, některé se používají pouze pro léčbu depresivních či manických epizod, některé zase pouze profylakticky.

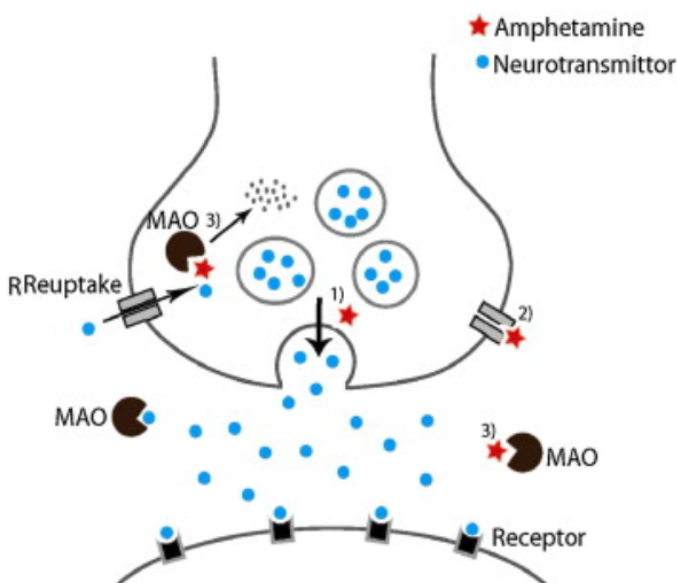


Užití antidepresiv u depresivní epizody v rámci BAP je velmi sporné, hrozí totiž **přesmyk do mánie**, pokud bychom je přesto chtěli užít u těžce depresivního pacienta s BAP, tak pouze v kombinaci s thymostabilizéry.

Psychostimulancia

Látky, které zvyšují vigilitu vědomí, urychlují psychomotorické tempo, zrychlují myšlení a výbavnost paměti (na úkor přesnosti), zahánějí únavu, snižují chuť k jídlu a působí elevaci nálady, zlepšují sebevědomí, zvyšují spontaneitu, urychlují (přeskakují) fázi rozhodování, zvyšují impulzivitu...

Mechanismus jejich účinku je zvýšením hladin monoaminů (dopaminu, noradrenalinu a serotoninu) a to více cestami (zvýšení výlevu do štěrbiny, blokádu degradace a blokádu zpětného vychytávání).



Amfetamin způsobí:

- 1) zvýšení výlevu mediátoru do štěrbině
- 2) blokádu zpětného vychytávání mediátoru
- 3) inhibici monoaminoxidázy (degradačního enzymu pro biogenní aminy) a to jak vně neuronu, tak uvnitř neuronu

Výsledkem je nadměrně zvýšená hladina biogenních aminů (dopaminu, noradrenalinu a serotoninu) v synaptické štěrbině s excesivní aktivací postsynaptických receptorů. Klinicky s tím koreluje psychotropní efekt psychostimulancií.

Dříve se používaly u apaticko-abulického syndromu v rámci psychiatrických diagnóz (schizofrenie...), ke zvýšení aktivity a pozornosti, pro překonání studu k vybavení traumatu (farmakologické interview) či pro odplavení sedace, způsobené jinými léky.

Dnešní indikace k použití psychostimulancií v psychiatrii:

1. **Léčba ADHD** (porucha pozornosti s hyperaktivitou)
2. **Narkolepsie, hypersomnie** (zvýšená denní spavost a záchvaty náhlého spánku)
3. Mimo psychiatrii dále léčba **obezity** (dnes minoritně), kolapsů srdeční činnosti v akutní medicíně a jiné.

Chemická stavba psychostimulancií je zpravidla založená na amfetaminové struktuře - Amfetamin (Adderall), dexroamfetamin (Dexedrin), fenmetrazin, efedrin, metylfenidát (Ritalin), Fentermin (Adipex), modafinil (Vigil)

V ČR aktuálně legální: **Methylfenidát (Ritalin)** - léčba ADHD u dětí (1.volba) a u dospělých (2.volba)

- U dospělých jako 1. volba léčby se užívá **Atomoxetin (Strattera)**, který již **není založen na amfetaminové struktuře** a nemá riziko abúzu (mechanismus účinku je centrální sympatikomimetický efekt- blokuje presynaptické noradrenergí receptory a tím nepřímou zvyšuje dostupnost dopaminu a noradrenalinu, má mnohem pomalejší nástup efektu než psychostimulancia)
- U ADHD osob je snížené množství dopaminu a noradrenalinu v mozku > psychostimulancia zde vyrovnávají deficit k rovnováze a nenesou tedy závislostní potenciál, pokud jsou užívaná v terapeutických dávkách
- Naopak dobře zaléčené děti s ADHD mají menší riziko vzniku závislosti v mládí a dospělosti, neléčené symptomy ADHD jsou totiž predispozicí pro užívání návykových látek později („self-medikace“ pervitinem)
- Rizikový se stává zejména při užívání vyšších dávek a iv. podávání
- Psychostimulační látky mají na lidi s ADHD zpravidla paradoxně zklidňující efekt a efekt na zlepšení pozornosti

Efedrin, modafinil (Vigil)

- narkolepsie, v individuálně připravovaných přípravcích lékárnou

Fentermin (Adipex)

- především anorektické účinky pro léčbu obezity, může vzniknout tolerance a při zneužívání značných dávek pak hrozí riziko vzniku závislosti a psychotických stavů
- prodej je kontrolovaný (**patří na seznam omamných a psychotropních látek** jako ostatní psychostimulancia)

Léky používané v léčbě závislosti na:

Alkoholu

- **Léčba odvykacího stavu** - benzodiazepiny (diazepam, klonazepam) nebo klomethiazol (preparát Heminevrin); cílem je utlumení fyzických odvykacích příznaků a snížení rizika epileptického záchvatu, deliria.
- **Podpora abstinence** (prim v udržení abstinence od návykové látky hraje vždy dlouhodobá režimová terapie, a psychoterapie)
 - averziva
 - **Disulfiram (Antabus)** - blokuje enzym, který v těle metabolizuje alkohol **aldehyddehydrogenázu**. Při napití na antabus se v krvi začne hromadit metabolit acetaldehyd, který je pro organismus toxický a způsobuje nepříjemný stav těžké kocoviny (zvracení, bolesti hlavy, tachykardie).
 - léky snižující bažení
 - **Akamprosat** (Campral) - modulátor GABA a glutamátových receptorů, snižuje bažení
 - **Naltrexon** (ReVia), **Nalmefen** (Selincro) - opioidní antagonisté, blokují účinky alkoholu na opiátový systém, pití již nepřináší primární euforii a uspokojení
 - Naltrexon snižuje také bažení přes dopamin a užívá se k udržení úplné abstinence od alkoholu
 - Nalmefen se užívá ke snížení spotřeby alkoholu u aktivních uživatelů
 - Dále jsou využívány antidepressiva (častá komorbidita deprese a úzkosti u alkoholiků, alkohol působí jako depresogen) a někdy off-label i některá antiepileptika (mohou snižovat konzumaci alkoholu) či antipsychotika (tiaprid proti bažení)

Opioidech

- **Metadon**
 - Indikace: **substituční terapie**
 - Účinkuje podobně jako opiáty (morfin, heroin...) na opioidních receptorech, je to plný agonista
 - Narozdíl od opiátů: účinek nastupuje o trochu pomaleji, působí dlouhodoběji, vytváří minimální euforii, je méně sedativní a bezpečnější při předávkování než morfin nebo heroin, nenese rizika iv. užívání, podáván ve formě roztoku
- **Buprenorfin**
 - Indikace: **substituční terapie a mírnění syndromu z odnětí opiátů během**

detoxifikace

- Ve formě tablet, které se nechají rozpustit pod jazykem
- Jedná se o částečného agonistu opioidních receptorů - váže se na opiátové receptory, ale nemá na nich plný efekt jako zneužívané opiáty
- Působí dlouho, vyvolává minimální euforii, relativně bezpečný při předávkování
- Používá se v kombinaci s naloxonem (preparát **Suboxon**) nebo bez (preparát **Subutex**)
- **Naloxon** = opioidní antagonist, který brání intravenóznímu zneužití buprenorfinu, **používá se i jako lék první pomoci při předávkování opiáty**
- Princip buprenorfinu s naloxonem: při užití pod jazykem se do těla vstřebá hlavně buprenorfin, účinek naloxonu je minimální; při snaze o iv. zneužití se však do krve dostane i naloxon, který se daleko pevněji váže na opioidní receptory a blokuje navázání buprenorfinu a opiátů.

Tabáku

• Nikotinová substituční terapie

- Nikotinové náplasti, žvýkačky, pastilky, spreje v různých sítách
- Nenesou riziko dýchání zplodin kouření, dávka nikotinu za den se dá přesně kontrolovat
- Denní dávka se postupně dle schématu snižuje s minimalizací fyzického odvykacího stavu
- Používaná forma nikotinu také odbourává rituály spojené s kouřením tabáku

• Vareniklin (Champix), Defumoxan

- Částeční (parciální) agonisté na nikotinových receptorech
- Perorální léky
- Vyvolávají jen částečný účinek, který brání rozvoji odvykacího stavu a snižuje bažení

• Bupropion (Elontril)

- Antidepresivum, které blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu > zvýšení jejich hladin
- Účinkuje proti bažení, podporuje abstinenci, zároveň i částečně blokuje nikotinové receptory (vykouření cigarety nepřináší uspokojení)

Psychostimulanciích

• **V rámci detoxifikace**

- pouze v případě potřeby, jinak není medikace nutná.
- Neklid, napětí, úzkost > benzodiazepiny (diazepam), hydroxyzin (Atarax)
- Psychotické prožívání > antipsychotika
- Pokles nálady, doprovázející dlouhodobý abúzus > antidepresiva

• **Substituční léčba** - zatím v rámci experimentů, zkouší se perorální psychostimulační léky (např. methylfenidát) jako substituce rizikového iv. zneužívání stimulantů

• **Snížení bažení** - určitý benefit k snížení užívání stimulantů a udržení abstinence byl prokázán u bupropionu, topiramátu (antiepileptikum, zde pouze u kokainu) nebo naltrexonu.



Předávkování benzodiazepiny a opiáty může vést ke smrti mechanismem útlumu dechového centra. Kombinace benzodiazepinů a opiátů je rovněž potenciálně smrtelnou kombinací - nastává vzájemné znásobení (potenciace) jejich efektu. Stejně je to u ostatních centrálně tlumících látek (alkohol atd.)

Předávkování benzodiazepiny se léčí antagonistou GABA receptorů: **FLUMAZENIL**



Předávkování opiáty se léčí antagonistou opiátových receptorů **NALOXON**

From:

<https://imagined.site/uni/ppa/> - **Psychiatrie pro adiktology**

Permanent link:

<https://imagined.site/uni/ppa/doku.php?id=farmakoterapie&rev=1741023677>

Last update: **2025/03/03 17:41**

