

# Pro posluchače spíše anxiolytiky

Psychofarmaka můžeme dělit podle řady aspektů (podle chemické struktury, mechanismu působení, klinických charakteristik, ovlivnění jednotlivých psychických funkcí).

Z praktického hlediska uvedeme základní informace o hlavních lékových skupinách. V závorkách jsou uvedeny firemní názvy preparátů

- Anxiolytika** – benzodiazepiny
  - úzkost / panika
  - insomnie
  - spáskačky povrchy
  - epilepsie

Anxiolytika jsou látky, které potlačují úzkost.

### Historie

Benzodiazepinová anxiolytika (benzodiazepiny) byla pokládána za léky první volby u úzkostních poruch od sedmdesátých let minulého století. V osmdesátych letech byla provedena řada studií, jejichž výsledky ukazaly velmi dobrý krátkodobý účinek. Problémem však zůstalo jejich vysazování při ukončení léčby – často se vyskytuje příznaky z vysazení a tzv. rebound fenomén (přechodně se objeví příznaky, které byly přítomny před zahájením léčby, ale v intenzivnější formě). V současné době jsou benzodiazepiny preferovány u akutní exacerbace úzkostních příznaků u pacientů s chronickou úzkostí. Pro dlouhodobou léčbu nejsou ideální, proto se v posledních deseti letech prosazují v léčbě úzkostních poruch antidepressiva.

### Dělení

Anxiolytika nejčastěji dělíme na:

- nebenzodiazepinová (buspiron);
- benzodiazepinová;
- anxiolyticky působící psychofarmaka s jiným hlavním terapeutickým účinkem, například některá antidepressiva a antipsychotika.

K užívaným nebenzodiazepinovým anxiolytikům patří buspiron (parciální agonista serotonergních 5-HT<sub>1A</sub> receptorů) – nevyvolává závislost ani abstinenciální syndrom a rebound anxiety, nepůsobí negativně na kognitivní funkce a nepotenciuje se s alkoholem. Nebývá účinný u nemocných již přeléčených benzodiazepiny. Z vedlejších účinků jsou časté bolesti hlavy, nauzea, závratě, nervozita, nespavost, tachykardie a pocení.

Hlavními zástupci anxiolytiků jsou benzodiazepinová anxiolytika. Posilují inhibiční těcinek kyselinu gamma aminomáselnou (GABA), což je hlavní inhibiční neurotransmitter (prenašeč nervového vztahu) v mozku. Působí poměrně rychle, jsou to vysoce účinná anxiolytika či sedativa a mají také v různé míře vyjádřený relaxační a antikonvulzivní účinek.

Dělení benzodiazepinů je možné podle několika kritérií, z klinického hlediska je praktické dělení podle délky vyučovacího poločasu:

- Benzodiazepiny s dlouhým vyučovacím poločasem (> 18 hod.). Mohou se v organismu kumulovat, působit následující den sedaci, útlum reaktivitu a pozornosti a narušení kognitivních funkcí. Méně často na ně vzniká závislost, abstinenční syndrom bývá málo intenzivní. Patří sem např. diazepam (Diazepam), klonazepam (Rivotril).
- Benzodiazepiny se středním vyučovacím poločasem (12-18 hod.). Patří sem např. oxazepam (Oxazepam), bromazepam (Lexaurin), alprazolam (Neurot).
- Benzodiazepiny s krátkým vyučovacím poločasem (< 12 hod.). Patří sem triazolam (Halcion), midazolam (Dormicum).

Dalším užitečným kritériem je dělení podle intenzity hypnosedativního působení. Nejnižší je u oxazepamu a nejvyšší u benzodiazepinových hypnotik např. nitrazepamu (Nitrazepam), flunitrazepamu (Rohypnotil) a z anxiolytiků klonazepamu, diazepamu a bromazepamu.

Výhodami novějších, vysoce účinných benzodiazepinových anxiolytik, jako je např. alprazolam a klonazepam, oproti klasickému diazepamu je menší sedace, rychlý nástup účinku, velmi dobrá tolerance.

### Nežádoucí účinky benzodiazepinových anxiolytik

Hlavním nežádoucím účinkem je sedace a ospalost v průběhu dne, která se však během několika dnů snižuje. Dále se může objevit únavu, závratě, pády možnost kongenitálních malformací rtů a patra plodu při užívání v těhotenství.

### Psychické účinky anxiolytik

- anterográdní amnézie a narušení kognitivních funkcí (poměrně časté lehké postřízení soustředění a výpadky paměti, které jen zřídka vadí, problém mohou být u starších pacientů),
- paradoxní odtlumení agresivity,
- riziko vzniku závislosti a abstinenčního syndromu,
- rebound anxieta a insomnie (tj. rozvoj úzkosti a nespavosti po vysazení často ještě ve vyšší intenzitě než bazálně).

Opětovný výskyt příznaků během snižování dávky benzodiazepinů je poměrně častý, až u 25–44 % pacientů. Rozlišit mezi abstinenčními příznaky a relapsem úzkostné poruchy je někdy obtížné. Přibližně platí, že pokud příznaky trvají 3–4 týdny, jde spíše o relaps než o abstinenční příznaky. U všech hrozí při náhlém vysazení jednalo se spíše o abstinenční příznaky. Proto je nutné při vysazování snižovat dávku postupně. Redukce dávky o více než 25 % za týden je pro některé nemocné příliš rychlá.

Příznaky z odnětí benzodiazepinů: 1. symptomy, které pozorujeme běžně u úzkostních stavů, tj. anxieta, insomnie, deprese, podrážděnost, špatná

specifické: narušení percepce; depersonalizace, derealizace, halucinace, delirium, křeče. Jsou pozorovány hlavně při rychlém odnětí vysokých dávek.

Obecně je doporučována ležba plnou dávkou benzodiazepinů po 8 až 16 týdnů s následným obdobím 3-4 týdnů postupné redukce dávky až do úplného vysazení. V praxi však trvá podávání plné dávky při roku i déle. V případě chronického podávání je třeba zkoušet dávku redukovat až vysadit každých 6 měsíců. Nejvýznamnější nevýhodou při dlouhodobém užívání je riziko vzniku závislosti, které však u běžného pacienta s úzkostním poruchou není vysoké. Obavy ze závislosti jsou patrně přehnané, většina nemocných i při dlouhodobém užívání dávky nevyvýše a závislými se nestavá.

### Indikace

Terapeutické užití benzodiazepinů:

- anxiolyza – úzkostné stavby, agitované psychózy;
- hypnotický efekt – insomnie;
- myorelační efekt – spastické poruchy;
- antikonvulzivní – epilepsie, odvyskací stavby;
- navození amnézie – premedikace a sedace u malých chirurgických zákroků

Tolerance na jednotlivé účinky vzniká různě rychle – na hypnotický efekt relativně rychle, na anxiolytický efekt pomaleji.

Benzodiazepiny jsou účinné v léčbě akutní i chronické úzkosti a panických stavů. Účinkují rychle, účinek je patrný již po jedné dávce, proto jsou vhodné zejména u pacientů s akutní úzkostí. U úzkostních poruch jsou pravděpodobně nejvíce užívanými léky pro rychlý nástup účinku, nízkou cenu a poměrně dobrou snášenlivost. Benzodiazepiny jsou účinné hlavně u tělesných příznaků úzkosti, relativně méně u některých psychických příznaků (obavné myšlení), kde jsou obecně účinnější antidepressiva. Nevhodné jsou při současném výskytu více poruch např. generalizované úzkostné poruchy a obsedantně-kompulzivní poruchy, kdy jsou opět vhodnější antidepressiva. Časté je rekreační užívání benzodiazepinů u závislých na opiatách, amfetaminu, kokainu a alkoholu – zvyšují efekt, odstraňují příznaky z odnětí.

### Hypnotika

→ Benzodiazepiny

Hypnotika jsou psychotropní látky navozující spánek v nižších dávkách sedaci, případně anxiolyzu. Prolužují spánek, urychlují usnutí, snižují počet nočních probouzení. Účinkují na receptorový komplex GABA/benzodiazepinový, i když jednotlivě na jeho rozlišných místech.

**Dělení**  
Opět existuje více možností. Analogicky jako u antidepressiv je možné dělení podle generací s tím, že vyšší generace jsou specifitější, lépe snášené a bezpečnější.

- I. generace – barbituráty a nebarbiturátová hypnotika, která jsou dnes již považována za obsoletní;
- II. generace je zastoupená benzodiazepinovými hypnotiky;
- III. generace – tzv. Z hypnotika.

Nejčastěji používaná jsou **benzodiazepinová hypnotika**. Jejich dělení je analogické jako u anxiolytik podle využitovacího poločasu:

1. dlouhodobě působící: flurazepam (Staurodorm), nitrazepam, flunitraze-pam;
2. středně dlouho působící: temazepam (Levanxol);
3. krátkodobě působící: triazolam, midazolam.

Nezádoucí účinky benzodiazepinových hypnotik jsou stejně jako u benzodiazepinových anxiolytik.

Mezi Z hypnotika řadíme zopiclon (Imovane), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) a zaleplon (Sonata). Jsou specifitější a navozují spánek nejbližší přirozenému. Mají rychlý nástup účinku, nevyvolávají kocovinu, jsou minimálně navyková-

### Psychostimulancia

- Narkolepsie
- Porucha pozornosti

Psychostimulancia jsou psychotropní látky zvyšující či upravující vigilitu vědomí.

Mechanismus působení spočívá ve zvýšení koncentrace katecholaminů (neurotransmitery, které jsou charakterizované podobnou chemickou strukturou, např. noradrenalin a dopamin) v CNS.

Patří sem amfetaminy (Psychoton), efedrin (metylfenidát (Ritalin), modafinil (Provinal). Modafinil má jiný mechanismus účinku než ostatní stimulancia.

X porucha | omezení.

→ ADhd | narkolepsie

K základním indikacím patří narkolepsie a porucha aktivity a pozornosti. Při jejich preskripcí se uplatňují zvláštní opatření (předpis na zvláštní recept, preskripcí evidována, zvýšeně kontrolovaná).

### Nezádoucí účinky

K nejčastějším patří nespavost, nechutenství, tachykardie, hypertenze, suchot v ústech, mydiáza.

## Základní psychotropika

adoucím psychickým účinkům patří zvýšená iritabilita, úzkost, možnost ovojkace psychózy.

### Neuroprotektiva

#### Pořečky vědomí a učení • Alzheimer • Leuprorelin • blekvenec

Neuroprotektiva jsou psychotropní látky, které chrání neurony před poškozením, dále zvyšují metabolismus a krevní průtok mozkem. Pozitivně ovlivňují kognitivní funkce, včetně paměti a učení.

Patří sem několik skupin léků s různými mechanismy účinku.

### Nootropika

Nootropika jsou nejstarší skupina, v klinické praxi často užívaná, která obecně zlepšuje metabolismus mozkových buněk. Děje se to zvýšením aktivity neuronů a zlepšením průtoku krve mozku. Nootropika upravují kvantitativní a kvalitativní poruchy vědomí a poruchy paměti a učení. Patří sem hlavně již klasické látky piracetam (Piracetam, Nootropil, Geramat, Pirabene) a pyritinol (Encephabol, Enervon, Ginko biloba. — muskečnou žluč zvýšenou aktivitu neurónů po účaru)

Vazodilatancia jsou látky zlepšující prokrovění a snižující krevní srážlivost. Patří sem např. pentoxifylin (Agapurin, Trental), naftidrofuryl (Enelbin).

### Antioxidantia

Antioxidancia jsou látky, které chrání buniku před tzv. oxidacním stresem (tj. tzv. volnými radikály). U demencí i lehkých poruch poznávacích funkcí je zjištován defekt oxidativního mozkového metabolismu. Volné radikály jsou tělo vlastní a mají fyziologické funkce. U neurodegenerativních změn jsou tvoreny nadměrně a vedou k poškození mozkové tkáně.

Vychytáváči volných radikálů se užívají často preventivně i léčebně, díky jejich efektu však chybí. Patří k nim vitamin E a C, melatonin, přípravky obsahující selen a další.

### Antagonisté glutamátových (NMDA) receptorů — Glutamát

Další možností je ovlivnění excitačních aminokyselin (hlavně glutamátu), které jsou nerozšířenějšími neurotransmitery v mozku a jsou významné pro mechanismy paměti a učení. Do této skupiny patří např. antagonist NMDA typu glutamátových receptorů memantin (Ebixa).

### Kognitiva — Acetylcholin

Název kognitiva je používán pro léky, které různými mechanismy zvyšují dostupnost acetylcholínu, dalšího významného neurotransmitteru (přenášeče nervového vztahu) v CNS.

#### inhalace Andaluzského

## Mechanismy zvyšující dostupnost acetylcholínu v CNS:

1. Dodání prekurzorů (např. lecitinu) – není však účinné již vzhledem k tomu, že špatně prochází hematoencefalickou bariérou.
  2. Inhibice cholinesterázu (tj. enzymů, odbourávajících acetylcholin) – v současné době nejdůležitější mechanismus. Centrální acetylcholinergní systém je důležitý pro paměť (krátkodobá paměť, vštipivost paměti). Anticholinergní látky, jako je skopolamin, vedou k narušení učení u zdravých subjektů, které je podobné jako u nemocných s demencí. Naopak cholinomimetika, jako je fyzostigmin a arecholin, mohou zvýšit paměťové funkce u zdravých osob. K používaným inhibitorům cholinesterázu patří donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) a rivastigmin (Exelon). odolání malého plicního muskarinového receptoru Naoki Odaibera
  3. Agonistické působení na příslušných typech acetylcholinergních receptorů (tj. muskarinových a nikotinových receptorech).
- Centrální inhibitory cholinesterázu jsou dosud nejúčinnější známou léčbou u lehké a středně pokročile AlzheimEROVY demence a demence s Lewyho těliskami. Účinnost je ověřována u ostatních demencí. Hlavní efekt je zpomalení průběhu, oddálení přechodu do těžkého stadia. U části léčených dochází k přechodnému zlepšení kognitivních funkcí, poruch chování, aktivit všedního života a emotivity.
- Inhibitory cholinesterázy byly také zkoušeny u kognitivního deficitu u schizofrenie (donepezil a galantamin). Publikované studie včetně našich autorů ukazují, že spíše než donepezil by mohl být úspěšný galantamin, který kromě inhibice cholinesterázy ještě potenciuje nikotinové receptory.
- Nejčastější vedlejší účinky jsou z oblasti gastrointestinálního traktu – nechutenství, nevolnost, průjmy a zvracení. Kontraindikacemi je aktivní vředová choroba gastroduodenální a těžší převodní poruchy srdce.
- václav sklesk olesk

### Antidepresiva

Antidepresiva (AD) jsou léky působící na patologicky pokleslou náladu a další příznaky depresivního syndromu.

#### Historie

Historie antidepresiv je dlouhá a zajímavá. V roce 1952 došlo k náhodnému objevu antidepresivního účinku u tehdy používaného antituberkulotika. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxydáz (MAO). V roce 1955 došlo opět náhodně k objevu antidepresivního působení imipraminu, který byl původně syntetizován ze zcela jiných důvodů. Poté nastal velký rozvoj antidepresiv. Jednotlivá antidepresiva se liší hlavně ve specifickosti účinku, což se v praxi projevuje zejména v rozdílech ve snášenlivosti a bezpečnosti. Zásady správného léčebného postupu se dostávají do konfliktu s ekonomic-

...ognostika a správně indikovaná a prováděná farmakoterapie. Správná volba antidepresiva pro konkrétního nemocného (zohlednění farmakogenetického a vedejších účinků, které je nemocný schopen a ochoten tolerovat) může vést k lepší komplianci, lepší účinnosti a současně i ke snížení komedikace a vyleďavání zdravotní peče (snížení četnosti navštěv u praktického lékaře i jiných specialistů) a redukci hospitalizací, které stojí nejvíce.

## Serotonin | všechny | Oktopamin

### Dělení antidepresiv

V současné době máme k dispozici více než 40 antidepresiv různých skupin s různými mechanismy účinku a individuálními farmakokinetickými a farmakodynamickými parametry. AD dělíme z různých možných aspektů – podle A.) jednotlivých generací (I.–IV. generace) podle jejich časové dostupnosti (klassická, novější) chemické struktury (s tricyklickou strukturou, heterocyklicka), mechanismu účinku (inhibitory zpětného vychytávání monoamini<sup>\*</sup>, inhibitory biodegradace).

Všechna antidepresiva zvyšují dostupnost minimálně jednoho ze tří základních monoamini – serotoninu, noradrenalinu a dopamINU. Tohoto lze dosáhnout 1.) abranou Jejich degradaci (inhibití enzymu, který je odbourává, což činí inhibitor monoaminoxydázy) 2.) inhibicí jejich zpětného vychytávání a modulací příslušných receptorů.

Antidepresiva I. generace (klasická, tricyklická) zvyšují serotonin, noradrenalin, dopamin, serotonin, tyramin a další látky.

Antidepresiva I. generace byla objevena náhodně, další generace již byly vyvíjeny cíleně. Kromě základního mechanismu, tj. zvýšení dostupnosti serotoninu a noradrenalinu inhibicí jejich zpětného vychytávání, blokuje ještě některé receptorové systémy (např. acetylcholinové, histaminové). Nejznámějšími, dodnes používanými zástupci jsou např. amitriptylin (Amitriptylin), imipramin (Imipramin), klonipramin (Anafranil), dosulepin (Prothiaden), dibenzepin (Noveril). - ~~zvýšení přesunu do mozků~~

Antidepresiva II. generace (převážně s heterocyklickou strukturou) přichází v sedmdesátých letech 20. století, dnes jsou užívána málo. Na rozdíl od klasických nemají anticholinergní účinky (zvýšení serotoninu, kardonergní, adrenergní, histaminergní).

Antidepresiva III. generace Hlavními zástupci této generace jsou připravány ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), které zvyšují dostupnost jednoho z monoamini. První preparát z této skupiny byl vyroben v roce 1987. Patří sem fluoxetin (Deprex, Prozac, Portal) fluvoxamin (Feverin), sertralín (Zoloft, Prozac).

\* Monoaminy jsou celou skupinou přenašečů nervového vztahu, která zahrnuje katecholaminy (noradrenalin, dopamin) a další s rozdílnými chemickými strukturami (serotonin, acetylcholin, histamin).

Asentra), paroxetin (Seroxat), citalopram (Seropram, Citalac). V současné době jde o nejvíce předepisovaná antidepresiva. Pro jejich relativní bezpečnost je preskripce uvolněna pro lékaře prvního kontaktu a jiné specializace.

Mají také široké indikační spektrum, jsou užívána u řady neurotických a se stresem souvisejících poruch, u poruch příjmu potravy, algických (bolestivých) syndromů.

## Antidepresiva IV. generace (nová antidepresiva) SNR

### e)

#### Inhibitory monoaminoxydázy (MAO)

Přichází v roce 1994, jejich hlavními zástupci jsou tzv. dualistická antidepresiva, s dvojím mechanismem účinku, která zvyšují dostupnost dvou základních neurotransmitterů (serotoninu a noradrenalinu) bez významného účinku na receptory. K těmto patří venlafaxin (Effexor), milnacipran (Ixel) a mirtazapin (Remeron, Esprital).

## Indikace

Základní indikací jsou depresivní a úzkostné poruchy. | OCD | Alzheimer

### Vedlejší účinky (snášenlivost)

Nejstarší antidepresiva (tricyklická, klasická, I. generace) mají nežádoucí vedlejší účinky, které mohou být problematické u výšší věkové kategorie a u nemocných se somatickými chorobami. Jsou to hlavně anticholinergní vedlejší účinky, dané blokádou cholinergních receptorů (jak v CNS, tak na periferii).

Projevují se poruchami paměti až (v extrémním případě) delirantními stavami, na periferii suchostí sliznic, zácpou, problémy s peristaltikou střev, problémy s močením, poruchami akomodace. Dále negativně ovlivňují kardiovaskulární aparát – mohou vést k tachykardii, hypotensi, mohou působit kardiotoxicky (arytmie, poruchy srdečního vedení, EKG změny).

Výšší generace jsou v předpokládaném mechanismu účinku specifitější než klasická antidepresiva, a proto jsou bezpečnější a lépe tolerovaná. Větší specifita účinku (tj. ovlivnění jenom zainteresovaných neurotransmitterových

✓ bez přídatného vlivu na jiné receptorové systémy) vede k menšemu druhá generace antidepressiv nemá anticholinergní účinky.

SSRI (nejčastěji předepisovaná) mají vedlejší účinky související především

s vyšší dostupností serotoninu jak centrálně, tak na periferii. Nejčastější jsou vedlejší účinky z oblasti gastrointestinálního traktu (zvracení, průjmy), které bývají obvykle přechodné. Při současném podávání SSRI a některých jiných leků, které také zvyšují dostupnost serotoninu, může dojít k projevům tzv. serotoninového syndromu, charakterizovaného agitovanosti, svalovými záškuby, hyperreflexií, pocením, třesem, zimnicí, průjmem, narušením koordinace a horečkou. Obvykle ustupuje po vysazení medikace. Protože SSRI nemají anticholinergní účinky a nepůsobí kardiotoxicky, jsou preferována u starších nemocných a nemocných s tělesnými chorobami.

Nová dualistická antidepressiva jsou obecně dobré snášena, blíží se v tomto směru SSRI. Nemají anticholinergní účinky a mají méně gastrointestinálních vedlejších účinků.

Obávanou komplikací IMAO I. generace byla hypertenzní krize, jejíž příčinou bylo nejčastěji současné požívání potravin bohatých na tyramin, proto se jejich užití příliš nerozšířilo. IMAO II. generace jsou z tohoto hlediska bezpečnější. Z vedlejších účinků se vyskytují závratě, nauzea, insomnie, bolesti hlavy, sucho v ústech, iritabilita.

Vzhledem k tomu, že řada nemocných potřebuje dlouhodobé podávání antidepressiv, je vhodné věnovat pozornost některým vedlejším účinkům, které jsou důležité při dlouhodobém, hlavně preventivním podávání, protože mohou negativně ovlivnit komplianci a kvalitu života nemocného. K témuž účinkům patří hlavně sexuální vedlejší účinky a příruček hmotnosti.

#### Sexuální dysfunkce

Incidence sexuální dysfunkce je u deprese výrazně vyšší než u zdravých anti-depresiv tříkrát a u léčených anti-depresivy ještě více. Aplikací antidepressiv je nejvíce narušen orgasmus a u mužů ejakulace. Antidepressiva se ve svém potenciálu vypolat sexuální dysfunkce liší. Sexuální funkce relativně malo ovlivňuje bupropion (Wellbutrin SR), trazodon (Trittico AC), moklobemid a mirtazapin. Naproti tomu u venlafaxinu se pohybuje výskyt sexuálních dysfunkcí v rozmezí 10–30 % a při aplikaci SSRI v rozmezí 30–50 %.

Jen asi 10 % pacientů informuje o svých sexuálních obtížích ošetřujícího lékaře spontánně, proto je třeba členě po nich patrat (specificky zaměřené interview, sebeposuzovací sexuologické škály). U části pacientů (10–20 %) dojde k rozvoji tolerancie na tyto účinky. Při přetravávání je možným řešením přidání bupropionu nebo sildenafilu (Viagra) a podobných preparátů. Další možností je změna antidepressiva. U pacientů s partnerským vztahem, kde je sexualita vysoko na žebříčku hodnot, bychom měli při volbě antidepressiva

zohlednit riziko výskytu sexuální dysfunkce, protože deprese postihuje jedince v produktivním věku a její preventivní léčba bývá dlouhodobou záležitostí.

#### Zvýšení hmotnosti

Po řadě antidepressiv přibývají pacienti na hmotnosti. Nejvíce předepisovaná SSRI vedou v průměru při krátkodobém podávání k úbytku hmotnosti, při dlouhém užívání mohou vést k jejímu vzestupu. Bupropion je antidepressivum, které kromě toho, že nevede k sexuální dysfunkci, může vést i k redukcii hmotnosti. Podle posledních studií se ukazuje, že bupropion má sanci získat indikaci i pro nedepresivní obézní pacienty a rozšířit tak dostupné armamentarium. Za váhově neutrální při akutní léčbě je také považován moklobemid, bupropion a venlafaxin. Mirtazapin vede k přírůstku hmotnosti (o více než 7 % bázální hmotnosti, což je považováno za vedlejší účinek podle FDA) až u 14 % léčených.

#### Vysazení medikace

Za určitý ukazatel snášenlivosti antidepressiv je považován i výskyt vysazení (drop-out). V tomto ukazateli byl zjištěn mírný, ale klinicky významný rozdíl ve prospěch SSRI nad klasickými, starými antidepressivy. K posouzení tohoto ukazatele u nových antidepressiv nemame dostatek údajů z dlouhodobé léčby.

#### Bezpečnost

Přesto, že jsou SSRI považována za velmi bezpečná, je zde riziko lékových interakcí. Toto může být problém hlavně u nemocných s polyfarmakoterapií (starší populace, současná tělesná onemocnění) a také u geneticky daných pomalých metabolizátorů. SSRI jsou metabolizována jaterním enzymatickým systémem CYP 450, který navíc inhibuje. V této vlastnosti se jednotlivá SSRI mezi sebou liší, relativně bezpečný z tohoto hlediska je citalopram a sertralín. Riziko interakcí nových dualistických antidepressiv ve srovnání s SSRI je minimální. Bezpečnost je také posuzována řádcí na přežití při intoxikaci. Ukazuje se, že dualistická antidepressiva jsou bezpečnější při předávkování než klasická a stejně bezpečná jako SSRI.

#### Psychické účinky antidepressiv

Tyto účinky jsou nejzávažnější u antidepressiv I. generace a souvisí s jejich anticholinergním účinkem (viz také kognitiva). Jedním z projevů může být i narušení kognitivních funkcí. Tento funkcionál se v poslední době věnuje velká pozornost spolu s příchodem nových šetrnějších antidepressiv a samozřejmě také s dnešním stylem života.

S tím je spojena také schopnost řízení motorového vozidla. Například antidepressiva I. generace ovlivnila reakční čas při simulaci jízdy autem podobně jako 0,8 promile alkoholu v krvi. Brzdná dráha se při rychlosti

Am za hodinu prodloužila o 12 m. SSRI naproti tomu nezpůsobila na simulátoru žádné prodloužení brzdné dráhy.

Volba antidepressívá

Všechna antidepressiva mají v průměru srovnatelnou účinnost, proto je výběr antidepresiva založen hlavně na vedlejších tématech, předchozí reakci jedince na léčbu nebo na údaj o reaktivitě na léčbu u přesuzných. Vedlejší tématy je nutno zvažovat hlavně z hlediska dlouhodobé léčby. U vyšší věkové kategorie klademe důraz hlavně na bezpečnost. Musíme brát v úvahu obecně známé, věkem ovlivněné farmakokinetické a farmakodynamické parametry. Účinnost antidepresiv není u této populace odlišná od mladší věkové kategorie. Naopak je známa minimální reaktivita na klasická, tricyklická antidepressiva, která nejsou v kontrolovaných studiích účinnější než placebo, je však udáván pozitívní efekt SSRI. Dále při volbě antidepressiva zohledňujeme klinické formy deprese.

## **Antiepileptika**

Nejvýznamnějšími preparáty této skupiny jsou léky, které u predisponovaných jedinců vedou k rozvoji vedlejších těžků ve smyslu poruch nálady, nejčastěji deprese. Patří sem například reserpin, kortikosteroidy, kontraceptiva.

## Látky ovlivňující náladu negativním způsobem – dysforika

Do této skupiny řadíme lithium a některá antiepileptika (karbamazepin, valproát, lamotrigin), v poslední době také některá atypická antipsychotika (olanzapin).

## Lithium

O uvedení lithia do psychiatrie se v šedesátých letech 20 století postaral Mogens Schou (obdržel čestný doktorát Karlovy Univerzity), i když poprvé bylo lithium v psychiatrii použito podstatně dříve, v roce 1949. Kromě tymo-profilaxe je lithium také účinné antimaniakum a má antidepressivní účinek. U lithia jako u jediného stabilizátoru nálady byl při delším podávání prokázán antisuicidální efekt. Lithium je využíváno moči, proto je před jeho nasazením nutné vyšetřit funkci ledvin.

*Psychické účinky tymoprofylaktik*

V tomto kontextu se nejvíce hovořilo o lithiu, kdy nemoci popisovali při dlouhodobém podávání ztrátu kreativity – je otázkou, zda mešlo o mitigování

卷之三

**Vedlejší účinky** U lithia se nejčastěji vyskytuje zvýšená žízeň, časté močení, přírůstek hmotnosti, struma event. i hypothyreoidismus, třes rukou, gastrointestinální potíže. U antiepileptik je nutné hldat jaterní funkce, mohou se objevit kožní komplikace. Lithium, karbamazepin i valproát jsou teratogeny (tj. mohou způsobovat kongenitální malformace u dětí matek, které tyto látky v graviditě užívaly).

**Antiepileptika**

Antiepileptika, tj. karbamazepin (Biston) a valproát (Depakine Chrono, Evertrolen) převzala psychiatrie od neurologů na základě pozorování, že tyto preparáty pozitivně ovlivňovaly výkyvy nálady u nemocných s epilepsií. Jak u lithia, tak u antiepileptik jsou známy terapeuticky účinné hladiny těchto láték v krvi a je možné je pravidelně měřit.

**Antipsychotika [dříve neuroleptika]** . Schizofrenie /幻觉, delusions, hallucinations, . blokáda olopon, α sekret. v. Na počátku vývoje antipsychotik stálo náhodné pozorování, které dalo psychiatrii do rukou první účinný lék na nejtěžší psychické onemocnění – schizofrenii. Byl to chlorpromazin, který byl úspěšně vyzkoušen u neklidných psychicky nemocných a uveden do klinické praxe v roce 1952 a který je užíván dodnes. Antipsychotika jsou základem léčby u schizofrenní poruchy.

**Dělení antipsychotik**

Zavedení chlorpromazinu bylo následováno vývojem řady dalších antipsychotik. V současné době dělíme antipsychotika na starší (antipsychotika I. generace, klasická, typická, konvenční) a nová (antipsychotika II. generace, atypická). Průměrná celková antipsychotická účinnost dostupných antipsychotik je přibližně stejná. U 70 % schizofreniků vedou k významnému ústupu akutních psychotických příznaků.

**Klasická antipsychotika** (typická, antipsychotika I. generace)

**Bazální antipsychotika** jsou charakterizována hypnosedativním účinkem, mají malou miligramovou účinnost a dávkují se většinou ve stovkách miligramů. Působí relativně silně blokádu dopaminových receptorů typu D<sub>2</sub> a dalších receptorů (histaminnových, cholinergních a alfa-adrenergních). Neurologické vedlejší účinky jsou méně intenzivní než u skupiny incizivních antipsychotik. Představitelem je chlorpromazin (Plegomazin), pro svůj výrazný hypnoseda- tivní účinek je často užíván levomepromazin (Tisercin).

„dáni blokádou dalších receptorů, což se projeví vedlejšími neurologickými příznaky. Vyuvolávají tzv. extrapyramidový syndrom, kterému se také říká parkinsonoid, protože připomíná Parkinsonovu chorobu. Uvedený syndrom spočívá ve zvýšeném svalovém napětí, které vede k tomu, že nemocní jsou v místném předklonu chodí malými soudravými kroky, chybí souhyby paží obličeje má maskovitý výraz, může se objevit slinění. Tuto potíže, pokud jsou výrazné, jsou zřejmě na první pohled a postiženého handicapují. Léky se dávkují v jednotkách miligramů. Klasickým zástupcem je haloperidol (Haloperidol).

### Atypická antipsychotika (antipsychotika II. generace)

Patří sem klozapin (Leponex), risperidon (Risperdal, Risperidol), amisulprid (Solian), ziprasidon (Zeldox), aripiprazol (Abilify). Atypická antipsychotika mají na rozdíl od klasických antipsychotik širší spektrum účinku (ovlivnění afektivních příznaků, ZY- příznaky a kognitivní dysfunkce). Jsou také lépe snášena, zlepšují kvalitu života, zvyšují spokojenosť pacienta a snižují potřebu zdravotní péče.

### Vedlejší účinky

Atypická antipsychotika mají na rozdíl od klasických antipsychotik nižší výskyt neurologických vedlejších účinků, z druhé strany však častěji vedou k metabolickým vedlejším účinkům (přírůstek hmotnosti, rozvoj diabetu, zvýšení lipidů, hyperprolaktinemie). Jednotlivé preparáty se liší farmakologickým profilem, což se promítá do spektra vedlejších příznaků. Při volbě antipsychotika se zdůrazňuje individuální snášenlivost preparátu.

### Přírůstek hmotnosti

Obezita je důležitým obecně medicinským problémem, který vede ke zdravotním důsledkům (častěji výskyt diabetu typu 2, cévních mozkových příhod, koronárního srdečního onemocnění a dalších). Antipsychotika II. generace způsobují vyšší a častěji přírůstek hmotnosti než I. generace. Relativně nejvíce zvyšuje hmotnost klozapin a olanzapin.

### Glukózová intolerance a dyslipidemie

S obezitou často souvisí i abnormality v glukózovém a lipidovém metabolismu. Diabetes a zvýšení lipidů je spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací. Při podávání antipsychotik s vysokou náhylností k přírůstku hmotnosti a poruchám metabolismu glukózy a lipidů (klozapin, olanzapin) je proto důležité pravidelně klinické a laboratorní sledování (glykémie, lipidemie), zejména u nemocných s rizikovými faktory, resp. u těch, u kterých se tyto rizikové faktory vyskytují v rodině. Pokud dojde k excesivnímu přírůstku hmotnosti nebo klinicky významné poruše glukózového

a lipidového metabolismu, v praxi nejčastěji ménime antipsychotikum. V rámci terapeutických programů je vhodné poskytovat nemocnému rady ohledně výživy a vést ho k pravidelné fyzické aktivitě.

### Hyperprolaktinemie

Při podávání antipsychotik je pozorováno zvýšení prolaktinu, které bývá spojováno s poruchami menstruace a u obou pohlaví se sexuální dysfunkcí. Symptomy hyperprolaktinemie jsou dány přímým účinkem prolaktinu na cílové tkáně (gynecomastie – zvětšení prsíček žláz, galaktorhea – sekrece mléka z prsních žlaz mimo těhotenství a laktaci) a navozeným (sekundárním) deficitem pohlavních hormonů (menstruační nepravidelnost, neplodnost, řídnutí kostí); sexuální dysfunkce může být dána oběma způsoby. Při úpravě hyperprolaktinemie uvedené projevy ustupují. Z hlediska zvýšení prolaktinemie jsou nejrizikovější amisulprid a risperidon.

### Sexuální dysfunkce

Sexuální aktivita je u nemocných se schizofrenií velmi snížena ve srovnání se zdravou populací. Antipsychotiky navozené zvýšení prolaktinu může přispívat k problémům v této oblasti.

### Psychické účinky antipsychotik

Pokud je nezbytné podávat antipsychotika, jsou jednoznačně preferována antipsychotika II. generace, z nichž některá (risperidon, amisulprid, ziprasidon) nemají anticholinergní nežádoucí příznaky, které by mohly negativně ovlivnit paměťové funkce; neovlivňují podstatnějším způsobem kardiovaskulární aparát a obecně jako skupina působí extrapyramidový syndrom v minimální míře, a jsou tudíž hlavně u výssi věkové kategorie značně šetřnější. Antipsychotika II. generace pozitivně ovlivňují kognitivní dysfunkci u schizofrenní poruchy. Na základě současných znalostí se ukazuje, že i typická antipsychotika mohou příznivě ovlivnit některé z komponent kognitivní dysfunkce (např. soustředivost), i když z druhé strany vedou k rozvoji extrapyramidové symptomatologie, která má i svou mentální komponentu (bradypsychismus).

### Volba antipsychotika

V současné době se psychiatr dostává do situace, kdy musí při volbě antipsychotika zvažovat nejen psychické příznaky, ale i tělesný stav nemocného. Dnes již známe profil vedlejších účinků jednotlivých léků a také jsme schopni identifikovat rizikové skupiny nemocných z hlediska jednotlivých vedlejších účinků. Správná psychiatrická léčba nemí lacinou záležitosti a naši povinností je razantnější prosazování zájmů našich nemocných u tvárců zdravotnické politiky.