
Psychofarmaka

A solid blue horizontal bar at the bottom of the slide.

Psychofarmaka

Dělení podle vlivu na parametry psychiky:

Stav vědomí

- **Kvalitativně** (paměť a jiné kognitivní funkce)
 - (+) Nootropika, kognitiva (cholinomimetika)
 - (-) Delirogeny (anticholinergika)
- **Kvantitativně**
 - (+) Psychostimulancia
 - (-) Hypnotika

Afektivita

- (+) Antidepresiva, anxiolytika
- (-) Dysforika (antimanika)

Psychická integrace

- (+) Antipsychotika
- (-) Halucinogeny

Antidepressiva

Deprese: porucha nálady, ovlivnění myšlení, vůle a konání, tělesné aktivity, imunitního systému

Příčiny: funkční deficit monoaminergní transmise v určitých oblastech mozku

- **NA** (noradrenalin), **5-HT** (serotonin), **D** (dopamin)

Terapie: komplexní

- Psychoterapie
- Psychosociální rehabilitace a reedukace
- Fototerapie
- Farmakoterapie

Antidepressiva

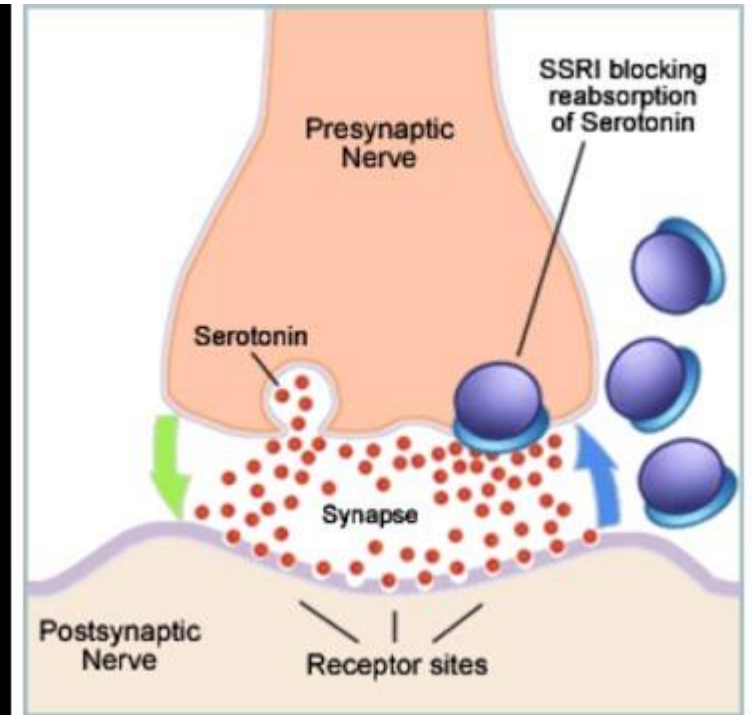
MÚ

- Ovlivnění **zpětného vychytávání** (reuptake) neurotransmiterů
- Ovlivnění **degradace** monoaminů
- Přímý zásah **na receptorech**

Patologický stav: ↓ hladina mediátorů, ↑ počet receptorů

Akutní účinek AD: ↑ hladiny mediátorů (více než fyziologický stav)

Chronický účinek AD: normalizace denzity a senzitivity receptorů



Antidepressiva

Plný účinek nastupuje až **za 3-6 týdnů**

- Neměnit předčasně – nejprve zvyšovat dávky
- Riziko rezistence při výměně po 14 dnech užívání

Do nástupu účinku lze podávat **anxiolytika** (benzodiazepiny)

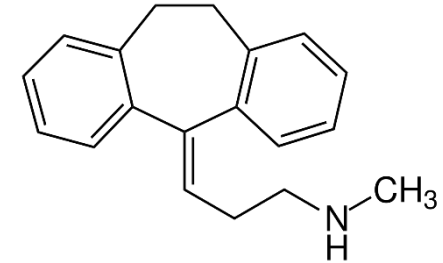
NÚ na počátku léčby, ústup během 1-2 týdnů

Farmakoterapie se začíná **u středně těžké** deprese (u lehké může a nemusí)

Délka léčby

- Po 1 epizodě: 6-9 měsíců (pokus o sebevraždu – 2 roky)
- Po 2 epizodách: 2 roky
- Po 3 epizodách: 5 let
- Po 4 a více: celoživotně

TCA (tricyklická a tetracyklická)



Nejstarší, účinná, ale více NÚ

- Dnes těžší nebo rezistentní formy deprese, krátkodobě, za hospitalizace

MÚ: inh. reuptake NA a 5-HT

- Antagonisté M, H₁ a α₁ rec.

NÚ

- **Anticholinergní** (sucho v ústech, zácpa, suchost sliznic, retence moči, poruchy akomodace zraku, delirantní stavy u starších)
- **Antiadrenergní** (ortostatická hypotenze, arytmie, prodloužení QT intervalu, tachykardie, erektilní dysfunkce)
 - Závažná **kardiotoxicita** při předávkování (často letální)
- **Antihistaminové** (sedace, ↑ chuť k jídlu, ↑ hmotnosti)
- ↓ záchvatový práh, **epilepsie**
- **Syndrom z vysazení** (závratě, pocení, nauzea, třes, insomnie, iritabilita, cefalgie, únavnost, agresivita, suicidální myšlenky)

TCA (tricyklická a tetracyklická)

Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny

Metabolizace CYP 450 (1A2, 2C9, 2C19, **2D6**, 3A4) – aktivní metabolity

LI: **iMAO** (hypertenzní krize, serotoninový syndrom – třes, hypertermie, poruchy KVS, tachykardie, pocení, průjem), **serotoninergní látky**, zesílení účinků **anticholinergik**, léky **prodlužující QT**, léčiva **tlumící CNS** (alkohol), **inhibitory CYP** (antipsychotika, amiodaron, propafenon, flekainid)

Imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin (dothiepin), maprotilin

SSRI

Selective serotonin reuptake inhibitors, nejčastěji používané

MÚ: inh. zpětné vychytávání 5-HT

Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny

NÚ: málo, ne anticholinergní, neovlivňují hmotnost

- Nausea, průjem, nespavost, únava, porucha sexuálních funkcí
- Serotoninový syndrom (hlavně při kombinaci s iMAO a dalšími serotoninergními látkami)

LI: metabolizace CYP (2D6, 3A4, 2C19) – některé i inhibují

SSRI

Léky volby:

- Sertralin
- Citalopram
- Escitalopram (nejselektivnější, nejméně NÚ a LI)

Fluoxetin (aktivuje, nejdelší poločas – ne večer a ne u seniorů)

Fluvoxamin (tlumí – na noc)

Paroxetin (i anticholinergní, nejsilnější inhibitor 2D6)

Duální antidepresiva

SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)

- **MÚ:** inh. zpětného vychytávání **NA a 5-HT**
- **NÚ:** nauzea, poruchy sexuálních funkcí, nespavost
 - Vyšší dávky (NA): tachykardie, hypertenze, třes
- **Venlafaxin, milnacipran**

Duální antidepresiva

NDRI (*norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*)

- **MÚ:** inh. zpětného vychytávání **NA a D**
- **NÚ:** psychózy, delirantní stavy (D)
- **Bupropion**
 - Podpora u **odvykání kuřáků** – snižuje abstinenční příznaky

Duální antidepresiva

NaSSA (*noradrenergic and specific serotonergic antagonists*)

- Noradrenergní a specifická serotonergní antidepresiva
- **MÚ:** antagonisté α_2 ($\rightarrow$ $\uparrow$ uvolňování NA a 5-HT), 5-HT₂ a 5-HT₃ rec.
- **NÚ:** sedace, $\uparrow$ hmotnosti
 - Zlepšení spánku, ne sexuální dysfunkce
- Mianserin, mirtazapin

Duální antidepresiva

SARI (*serotonin antagonist and reuptake inhibitors*)

- **MÚ:** antagonisté 5-HT rec., inh. zpětné vychytávání 5-HT
- Duální serotoninergní účinek
- **NÚ:** sedace, hypotenze, závratě
 - Zlepšení spánku, ne sexuální dysfunkce
- Trazodon
- Nefazodon

Duální antidepresiva

Agomelatin

- Syntetický analog melatoninu
- **MÚ:** agonista MT_1 a MT_2 rec., antagonist $5-HT_{2C}$ rec.
- **NÚ:** málo, hepatotoxicita
- **LI:** metabolizace CYP 1A2
- Zlepšení spánku, resynchronizace cirkadiálního rytmu, anxiolytikum

Inhibitory MAO

MÚ: MAO (monoaminoxidáza) – enzym metabolizující katecholaminy

- MAO-A: degraduje 5-HT a NA → antidepresiva (**moklobemid**)
- MAO-B: degraduje D → terapie Parkinsonovy choroby (**selegilin**)

NÚ: insomnie, iritabilita, křeče, periferní vazokonstrikce, tachykardie

LI: synergicky s dalšími **serotoninergními látkami** (serotoninový syndrom)

- Nekonzumovat **potravin s tyraminem** (prekurzor tyrosinu → NA, A, D)
 - Ryby, zrající sýry, červené víno, kysané mléčné produkty, čokoláda, Coca-cola

Třezalka tečkovaná

Extrakt, *Hypericum perforatum*, Hypericaceae

Látky hypericin a hyperforin

MÚ: inhibitor zpětného vychytávání NA, D, 5-HT

NÚ: fotosenzitivita

LI: induktor CYP 3A4, serotoninergní látky (kombinace s jinými AD)

- Snížení účinnosti p.o. antikoncepce, antiepileptik, warfarinu

Vortioxetin

MÚ: multimodální

- Antagonista 5-HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} rec.
- Agonista 5-HT_{1A} rec.
- Parciální agonista 5-HT_{1B} rec.
- Inh. serotoninového transportéru

NÚ: mírné – nauzea, bolest hlavy, závratě

- Ne sexuální dysfunkce a výrazné příznaky z vysazení

LI: metabolizace CYP 3A4, 2C9 a 2D6, serotoninergní látky

Antimanika (dysforika)

= stabilizátory nálady, normothymika, thymoprofylaktika

I: normalizace a stabilizace **patologicky zvýšené veselé nálady**, léčba **bipolární poruchy**

Antiepileptika (karbamazepin, valproát, gabapentin)

Lithium (Li_2CO_3)

Antimanika (dysforika)

Lithium (Li_2CO_3)

- P.o.
- Malá terapeutická šíře → TDM (therapeutic-drug monitoring)
- Vylučován ledvinami v nezměněné formě, biologický poločas 1 den
- **MÚ:** posiluje inhibiční neurotransmisi (GABA) a inhibuje excitační neurotransmisi (glutamát, dopamin)
- **I:** manické i depresivní fáze u bipolární afektivní poruchy
 - Akutní (účinek za 10 dní), profylaxe (účinek za 6-12 měsíců)
- **NÚ:** teratogenní
 - Akutní: dvojité vidění, průjem, třes rukou, nauzea, slabost, křeče, hyporeflexie (zmizí po 2-4 týdnech)
 - Chronické: polyurie, polydipsie, nefritida, poruchy krvetvorby, kardiomyopatie, hypothyreóza, alopecie

Anxiolytika

1. generace

- Guaifenesin – i centrální myorelaxans, expektorans
- Meproamat
- Hydroxyzin, mefenhydramin – i anticholinergika, H₁-antihistaminika

2. generace

- Buspiron
- Benzodiazepiny (BZD)

Antipsychotika (nízké dávky), β -blokátory

Buspiron

MÚ: parciální agonista 5-HT_{2A} a α rec.

- Antagonista D_{2,3,4} rec.

Účinek: anxiolytický a mírně antidepressivní

Pomalý nástup účinku (4-8 týdnů)

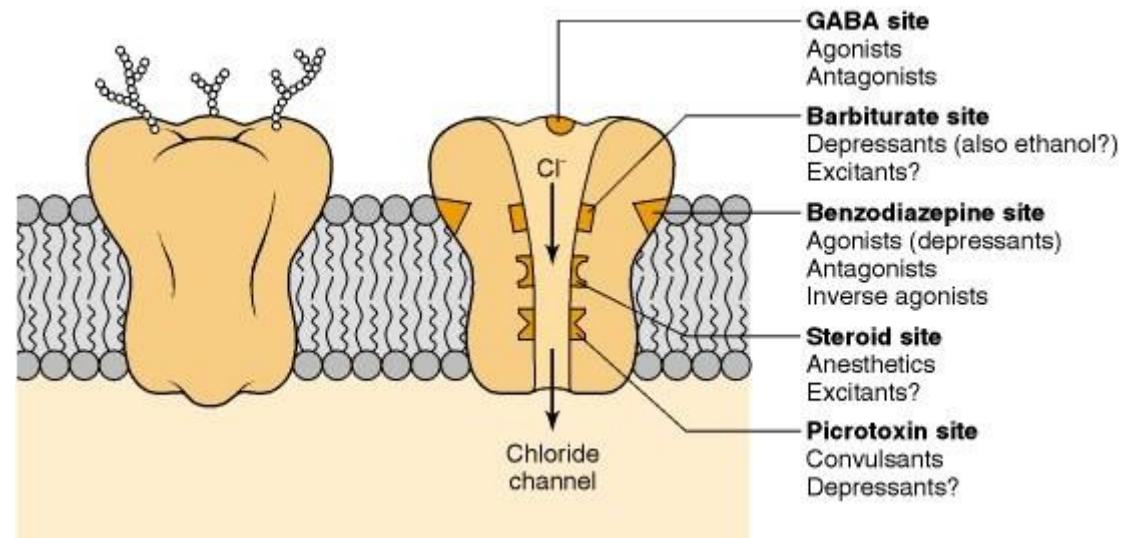
NÚ: mírné – bolesti hlavy, nervozita, závrať

Benzodiazepiny

Účinek: anxiolytický, hypnotický, sedativní, myorelaxační, antikonvulzivní

MÚ: neselektivně na všechny podtypy **BZD místa GABA rec.** ($\omega_{1,2,3}$)

- Stimulace **GABA** (působí inhibičně) → otevření Cl^- kanálů → hyperpolarizace



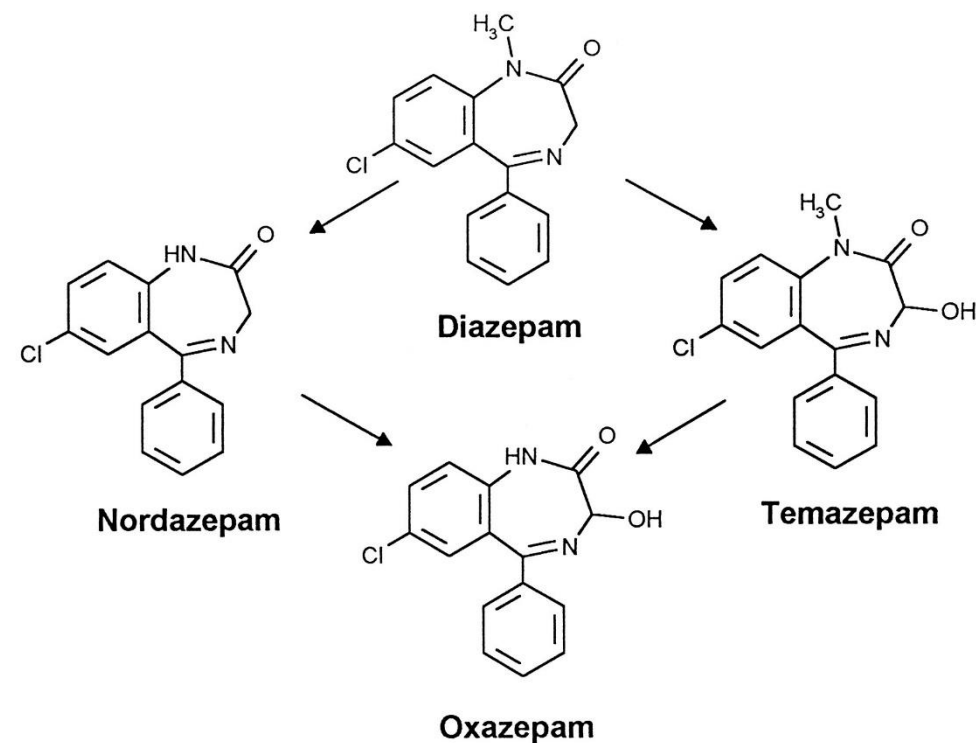
Benzodiazepiny

Flumazenil: selektivní a kompetitivní antagonist (antidotum)

Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny

Biotransformace: játra – **CYP 450**, konjugace s kyselinou glukuronovou

- Většina má 1 nebo více aktivních metabolitů, eliminace ledvinami



Benzodiazepiny

Dlouhodobé (24 h) – diazepam, klonazepam

- Nevhodné u starších pacientů

Střednědobé (12-24 h) – bromazepam, alprazolam, lorazepam

Krátkodobé (do 12 h) – oxazepam, tofizopam, midazolam

Benzodiazepiny

Indikace:

- Nespavost, úzkost, fobie, panické stavy, epilepsie (lorazepam), křečové stavy, premedikace, i.v. celkové anestetikum (midazolam), krátké chirurgické a diagnostické zákroky

NÚ:

- Útlum, únava, ospalost
- Zmatenost, porucha koordinace pohybů (riziko pádů u starších)
- Útlum dýchání (ve vyšších dávkách)
- Poruchy paměti, amnestické stavy
- Paradoxní reakce (excitace, agresivita)
- **Tolerance, závislost**

LI: látky **tlumící CNS** (potenciace účinku), alkohol

Hypnotika a sedativa

Navozují stav podobný fyziologickému spánku, terapie insomnie, působí tlumivě na CNS

1. generace

- Barbituráty

2. generace

- Benzodiazepiny – viz výše

3. generace

- Zolpidem, zaleplon, zopiclon
- Melatonin, analoga: ramelteon, agomelatin

Jiná léčiva se sedativním účinkem

- Difenhydramin, trazodon, mirtazapin, chlorprothixen

Barbituráty

MÚ: Vazba na **GABA** receptorový komplex (kanálek, průchod Cl^-) → hyperpolarizace (Cl^-) → inhibiční účinek

Vazba na plazmatické bílkoviny, **pomalá eliminace** (kumulace)

NÚ: zmatenost, poruchy vědomí, poruchy paměti, deprese, kožní alergické reakce, útlum dechového centra, **tolerance a závislost**

LI: silná **indukce CYP 450**

I: sedativa, hypnotika, křečové stavy (epilepsie), celková anestezie

Barbituráty

Fenobarbital (dlouhodobý – 8 h)

Allobarbital (6 h)

Pentobarbital (krátkodobý – 3 h)

Thiopental (ultrakrátký – 15 min – celková anestezie)

Hypnotika 3. generace

3Z: **zolpidem, zaleplon, zopiclon**

MÚ: selektivně působí na ω_1 podjednotku BZD vazebného místa GABA rec.

- Selektivně hypnotický účinek

Flumazenil: antagonist (antidotum)

Rychlý nástup účinku, **krátký poločas** (1-2,5 h), nemají aktivní metabolity

Malé riziko závislosti, méně negativně ovlivňují průběh spánku, netlumí dechové centrum

Hypnotika 3. generace

Melatonin: při poruchách spánku a cirkadiánního rytmu, překonávání časových pásem

- **MÚ:** agonista **MT** rec.

Analoga

- **Ramelteon:** selektivní agonista **MT₁** a **MT₂** rec.
- **Agomelatin:** selektivní agonista **MT₁** a **MT₂** rec., kompetitivní antagonist **5-HT_{2C}** rec.
 - I antidepressivní účinek

Navozují fyziologický spánek

Antipsychotika (neuroleptika)

Psychotické poruchy: chorobně změněné vnímání a interpretace reality, porucha orientace, paměti, konání

- → devastace osobnosti, emočního, sociálního a intelektuálního života
- Příčina: **nadměrná dopaminergní aktivita**

MÚ: **inhibice D_2 rec.**

- Hlavně v mezolimbicko-frontálním systému, retikulárních formacích, corpus striatum
- → ↑ vtok K^+ a Ca^{2+} → **hyperpolarizace** → zklidnění
- Další receptory podílející se:
 - **$5-HT_2$** (blok. – ↑ chuť k jídlu)
 - **α_1** (blok. – hypotenze, apatie)
 - **H_1** (blok. – sedace, ↑ chuť k jídlu)

Antipsychotika (neuroleptika)

Účinek: antipsychotický, antiagresivní, zklidňující

- **Neuroleptický syndrom:** hypotenze, parkinsonismus (extrapyramidové NÚ), sedace
 - → název neuroleptika (**typická**)
 - Později nová bez těchto NÚ (**atypická**)

Plný účinek za 6-8 týdnů, přednostně **monoterapie**

Sedativní – nejlépe podávat na noc

Antipsychotika (neuroleptika)

Použití

- Schizofrenie, psychózy
- Bipolární afektivní porucha
- Depresivní poruchy s psychotickými symptomy
- Poruchy chování ve stáří i u dětí, pacienti s demencí, delirantní stavy ve stáří
- Nespavost nereagující na jinou léčbu
- Chronická úzkost, duševní napětí
- Dyskineze, abnormální pohyby
- Premedikace před celkovou anestezií
- Potenciace účinku analgetik (neuroleptanalgesie)

Typická antipsychotika (1. generace)

Sedativní

- **Blokáda H_1 a α_1 rec.:** sedace, apatie, hypobulie, hypotenze
- **Blokáda M rec.:** sucho v ústech, suchá kůže, zácpa, porucha akomodace (mydriáza), hypotenze, tachykardie, retence moči
 - Centrální úč.: poruchy paměti a učení, přispívá k menšímu výskytu extrapyramidových NÚ
- Nižší afinita k D_2 rec.: **méně extrapyramidových NÚ**
- **P.o., i.m.,** titrace dávky
- **LI:** **metabolizace CYP 2D6**
- **Chlorpromazin, chlorprothixen, klopentixol, zuklopentixol, levopromazin**

Typická antipsychotika (1. generace)

Incizivní: menší vliv na H_1 , α_1 a M rec.

- **Vyšší afinita k D_2 rec.:** více extrapyramidových NÚ
- Účinnost v nižším množství (ale úzký terapeutický index)
- P.o., i.m., i.v.
- **NÚ:** ↑ hladina prolaktinu (D_2 rec.), extrapyramidové NÚ, prodloužení QT intervalu, arytmie
 - **Maligní neuroleptický syndrom** (vystupňovaná extrapyramidová aktivita) – ztuhlost, třes, hypertermie, únava, pocení, tachypnoe, metabolický rozvrat
 - Podává se dantrolen a agonisté D rec.
- **LI:** metabolizace CYP 2D6
- **Haloperidol, melperon, flufenazin, perfenazin, flupentixol**

Atypická antipsychotika (2. generace)

Selektivní D₂/D₃ antagonisté

- Nízké dávky: presynapticky → **antidepresivní** účinek
- Vysoké dávky: postsynapticky → **antipsychotický** účinek
- **NÚ:** **hyperprolaktinemie** (→ sexuální dysfunkce, galaktorea, amenorea, ↓ kostní denzity)
- Prodloužení QT intervalu, **maligní neuroleptický syndrom** (vyšší dávky)
- Méně sedativní, extrapyramidové NÚ než u typických antipsychotik

Atypická antipsychotika (2. generace)

Selektivní D₂/D₃ antagonisté

- **Sulpirid:** schizofrenie
- **Amisulprid:** schizofrenie, depresivní příznaky, psychomotorický útlum
- **Tiaprid:** agresivní a agitované chování, poruchy chování ve stáří (demence), při abstinenci alkoholu, abnormální pohyby (Huntingtonova choroba)
 - Sedativní

Atypická antipsychotika (2. generace)

Serotonin-dopaminoví antagonisté (SDA)

- Antagonisté D₂ rec.
- Antagonisté 5-HT₂ rec.
- **NÚ:** extrapyramidové, hyperprolaktinémie, prodloužení QT intervalu, maligní neuroleptický syndrom

Atypická antipsychotika (2. generace)

Serotonin-dopaminoví antagonisté (SDA)

- **Risperidon:** schizofrenie, poruchy chování u pacientů s demencí, u dětí (agresivita, sebepoškozování, impulzivnost), manická fáze bipolární afektivní poruchy
- **Paliperidon:** schizofrenie
- **Ziprasidon:** schizofrenie, bipolární afektivní porucha
- **Sertindol:** schizofrenie

Atypická antipsychotika (2. generace)

MARTA (multi-acting receptor targeting antagonists)

- Antagonisté 5-HT₂, D₂, D₄, M, H₁ a α rec.
- Titrace dávky
- **NÚ**: únava, sedace, ↑ chuť k jídlu, agranulocytóza, tachykardie, hypotenze, maligní neuroleptický syndrom
 - Méně extrapyramidové NÚ a hyperprolaktinémie

Atypická antipsychotika (2. generace)

MARTA (multi-acting receptor targeting antagonists)

- **Klozapin:** pro závažné psychotické poruchy, rezistentní na jinou léčbu
 - Výrazné NÚ: sedace, agranulocytóza (kontrola krevního obrazu týdně, po 4 měsících měsíčně)
- **Olanzapin:** schizofrenie, manická epizody bipolární afektivní poruchy
 - Největší hmotnostní přírůstek
- **Quetiapin:** schizofrenie, bipolární afektivní porucha
- **Loxapin**

Atypická antipsychotika (2. generace)

Aripiprazol

- Parciální D_2 agonista – při nadměrném množství dopaminu se projeví jako antagonist
- Parciální agonista $5-HT_{1A}$ a antagonist $5-HT_{2A}$ rec.
- **I:** schizofrenie, manická fáze bipolární afektivní poruchy
- **P.o., i.m.** (dlouhý biologický poločas – 1x měsíčně)
- **NÚ:** třes, neklid, akatizie (neschopnost vydržet v klidu), maligní neuroleptický syndrom
 - Málo extrapyramidové NÚ, nezvyšuje hladinu prolaktinu ani chuť k jídlu