

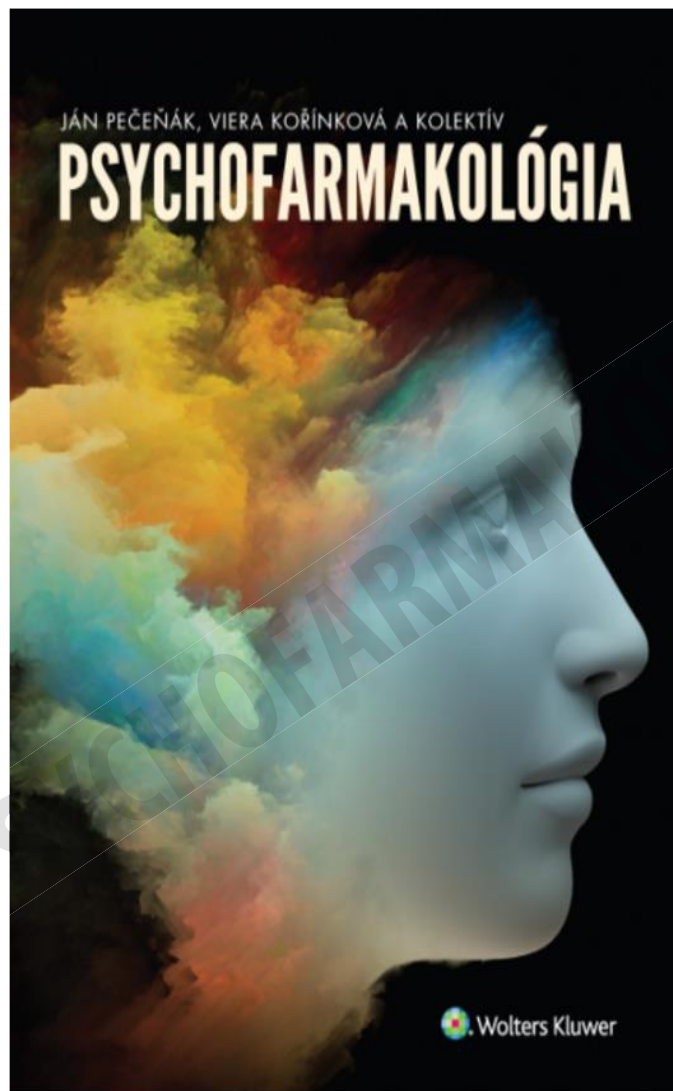
JÁN PEČEŇÁK, VIERA KOŘÍNKOVÁ A KOLEKTÍV

PSYCHOFARMAKOLÓGIA



JÁN PEČEŇÁK, VIERA KOŘÍNKOVÁ A KOLEKTÍV

PSYCHOFARMAKOLÓGIA



 Wolters Kluwer

1

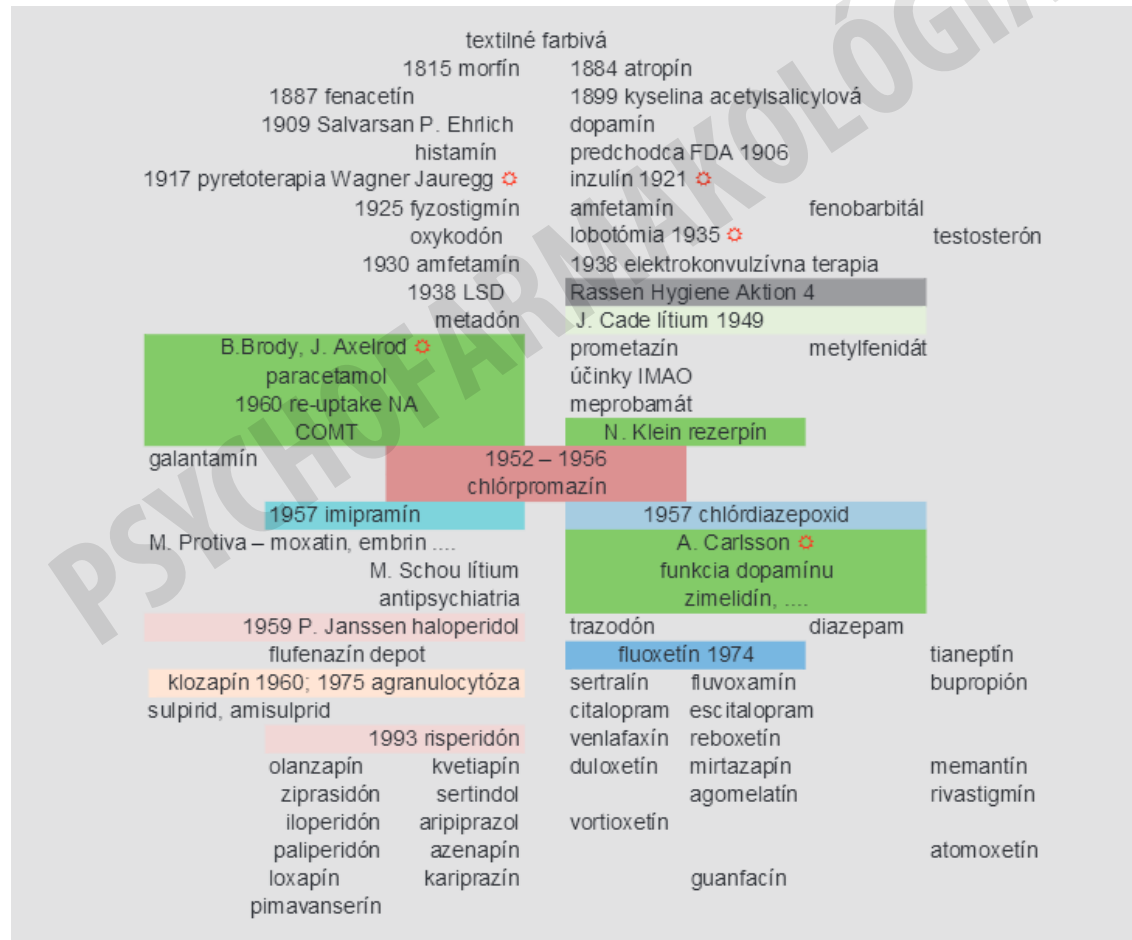
PREDSLOV

Predkladanú publikáciu „Psychofarmakológia“ zostavili autori so snahou poskytnúť informácie o psychofarmakách a ich využití v psychiatrii, ale aj v iných medicínskych odboroch. Domnievame sa, že aj v čase, keď sú informácie dostupné v rôznych podobách elektronických zdrojov, môže mať tlačенá publikácia svoj význam. Navyše je takto koncipovaná publikácia prvou svojho druhu v Slovenskej republike, hoci psychofarmakológia má na Slovensku dlhodobú tradíciu. Zo všetkých mien spomenieme prof. Jána Molčana z Psychiatrickej kliniky LF UK v Bratislave, ktorý mal viacerých nasledovníkov. Môžeme stavať aj na významnej československej tradícii. Dovoľíme si uviesť dve z mnohých osobností, ktoré sa zaslúžili o vysokú úroveň poznatkov v tomto odbore – doc. Oldřicha Vinařa a prof. Jaromíra Švestku.

2

HISTÓRIA PSYCHOFARMAKOLÓGIE

s. 23 – 29



KLASIFIKÁCIA PSYCHOFARMÁK

s. 30 – 35

Tabuľka 3.2
Klasifikácia psychofarmák podľa Lehmana ([8], modifikované)

Ovplyvnenie v zmysle (+)	Psychické funkcie	Ovplyvnenie v zmysle (-)
stimulanciá	vedomie (koncituácia)	hypnotiká

nootropné látky
kognitíva

antidepresíva
anxiolytiká

antipsychotiká
(neuroleptiká)

Tabuľka 3.5
Príklady psychofarmák s prideleným kódom ATC klasifikácie

Liečivo	1. až 5. hladina kódovania				
donepezil	N	N06	N06D	N06DA	NC
	CNS	psychoanaleptiká	liečivá používané v liečbe demencie	inhibítory acetylcholinesterázy	de
risperidón	N	N05	N05A	N05AX	NC
	CNS	psycholeptiká	antipsychotiká	iné antipsychotiká	ris
diazepam	N	N05	N05B	N05A	NC
	CNS	psycholeptiká	anxiolytiká	deriváty benzodiazepínu	di
escitalopram	N	N06	N06A	N06AB	NC
	CNS	psychoanaleptiká	antidepresíva	inhibítory spätného vychytávania serotonínu	esci

3.3 Nový pokus o klasifikáciu na základe poznatkov neurovied – NbN

Spomínané klasifikačné systémy sú založené na poznatkoch a princípoch platných šesťdesiat rokov a sú v nich veľmi okrajovo zahrnuté novšie poznatky i rozšírené terapeutické využitie psychofarmák. Predstavitelia medzinárodných odborných spoločností CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum), ECNP (European College of Neuro-psychopharmacology), ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) a IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) vyvinuli iniciatívu, ktorá viedla k návrhu na nový kla-

KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV

s. 36 – 47

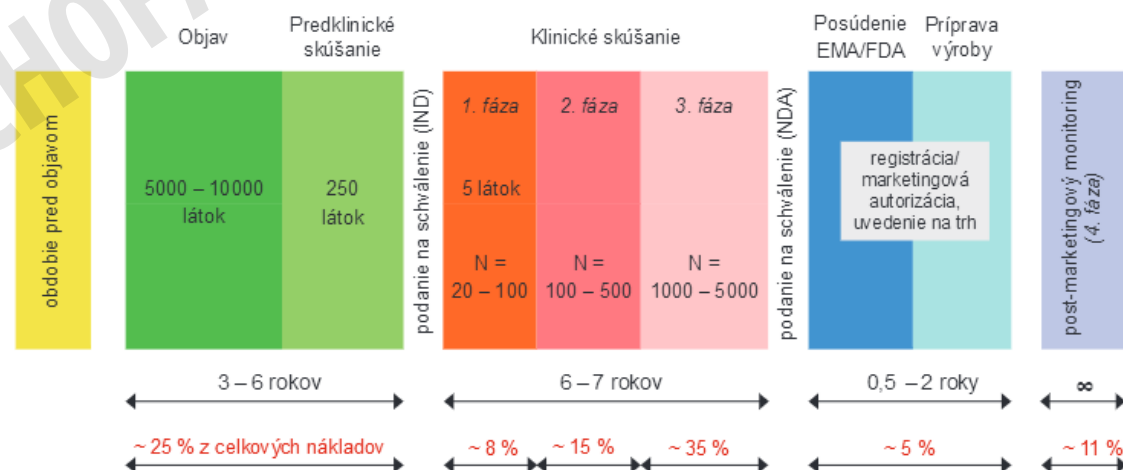
Snaha o zaistenie hodnovernosti údajov zo štúdií sleduje dve línie. Jednou je zvyšovanie **validity** hodnotiacich prostriedkov,

najmä hodnotiaci V Európe boli prvé prijaté etické nor-
logických prejavov my reakciou na známe nehumánne pokusy
a operacionalizácii na ľuďoch počas II. svetovej vojny. V 1947

tieto etické ne
ne platný Nor
ho adaptáciou
ochrany práv a
skumov – He

tóbbri 1964 ju
py medicínske
humánnych su
rálne zhromaž
károv. Postup
9. revízia je z o

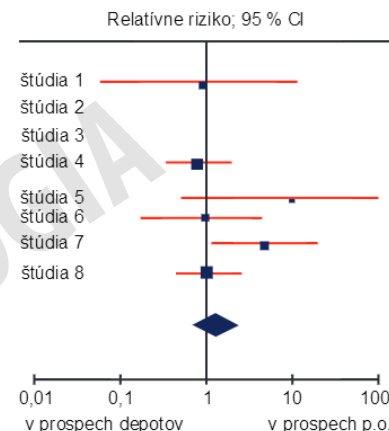
Obrázok 4.1
Fázy klinického skúšania (podľa [16])



Vysvetlivky: IND Investigational New Drug; NDA New Drug Application

Obrázok 4.2

Grafické zobrazenie výsledkov metaanalýzy („forrest plot“). Porovnanie počtu pacientov liečených depotnými alebo p.o. antipsychotikami, ktorí predčasne ukončili účasť v štúdiu (upravené podľa [30])



PREDPISOVANIE A SPOTREBA PSYCHOFARMÁK

s. 48 – 60

5.2 Registrované a kategorizované lieky

v rámci ambulantnej starostlivosti. Okrem toho je vydávaný **Zoznam liekov s úradne určenou cenou** [2]. V časti A tohto

5.3 Voľnopredajné lieky

Voľnopredajné lieky sú určené na liečbu jednoduchých, krátkodobých, laickmi ľahko rozpoznateľných zdravotných ťažkostí. Tvorí približne 20 % celkovej spotreby, najviac sú predávané analgetiká zo skupiny NSA [3]. Z liekov s potenciá-

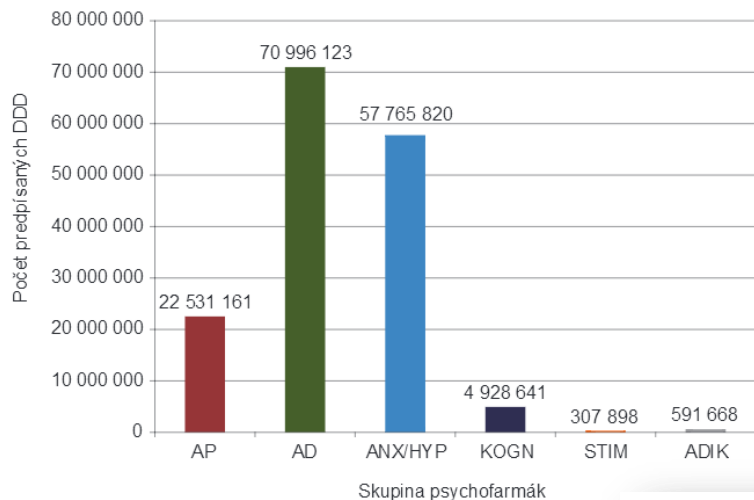
5.4.1 Preskripčné obmedzenie

5.4.2 Indikačné obmedzenie

5.5 In-label, off-label liečba

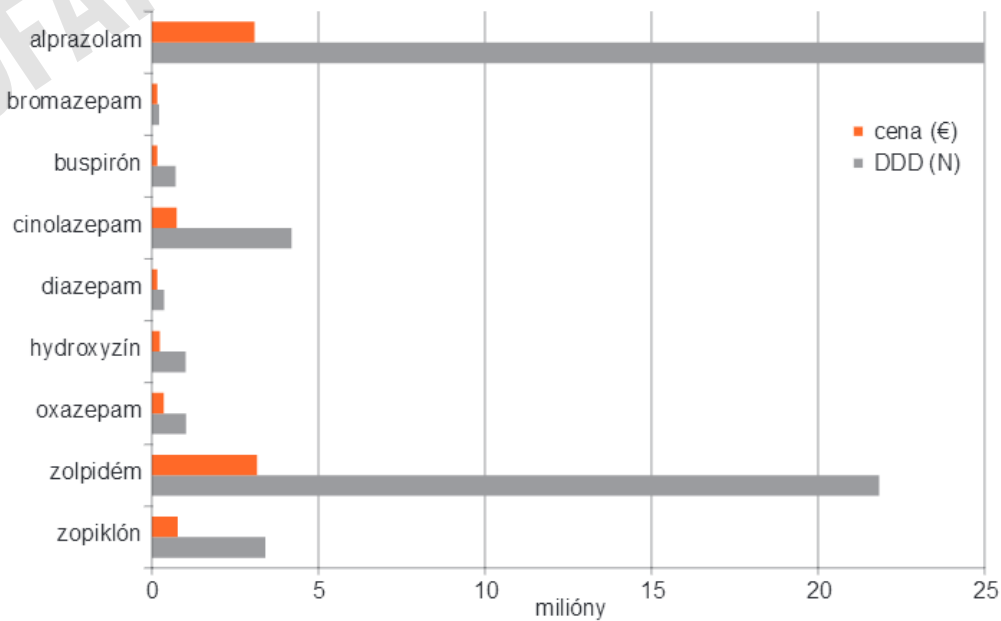
Graf 5.4

Počet predpisov v podskupinách psychofarmák N05 až N07 ATC klasifikácie



Graf 5.8

Finančné náklady a počet predpísaných DDD anxiolytík/hypnotík v roku 2015



BEZPEČNOSŤ, SLEDOVANIE A HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV

s. 61 – 68

Tabuľka 6.1
Problém vzťahujúci sa k lieku (podľa [3])

neliečená indikácia	pacient má chorobu, ktorá si vyžaduje farmakologickú liečbu, ale liečbu nedostane
zlá voľba lieku	u pacienta je indikovaná liečba, ale liečba je zvolená nesprávne
zlyhanie v dostupnosti lieku	pacient má problém, ktorý súvisí so skutočnosťou, že nedostal primeranú liečbu (z dôvodov farmaceutických, psychologických, sociálnych alebo ekonomických)
predávkovanie	pacient má problém z toho dôvodu, že správne zvolený liek bol podávaný vo vyššej dávke (toxicita)
nežiaduce účinky	pacient má zdravotné problémy
liekové interakcie	pacient má zdravotné problémy – potraviny alebo iné lieky
užitie lieku bez indikácie	pacient užíva lieky bez me

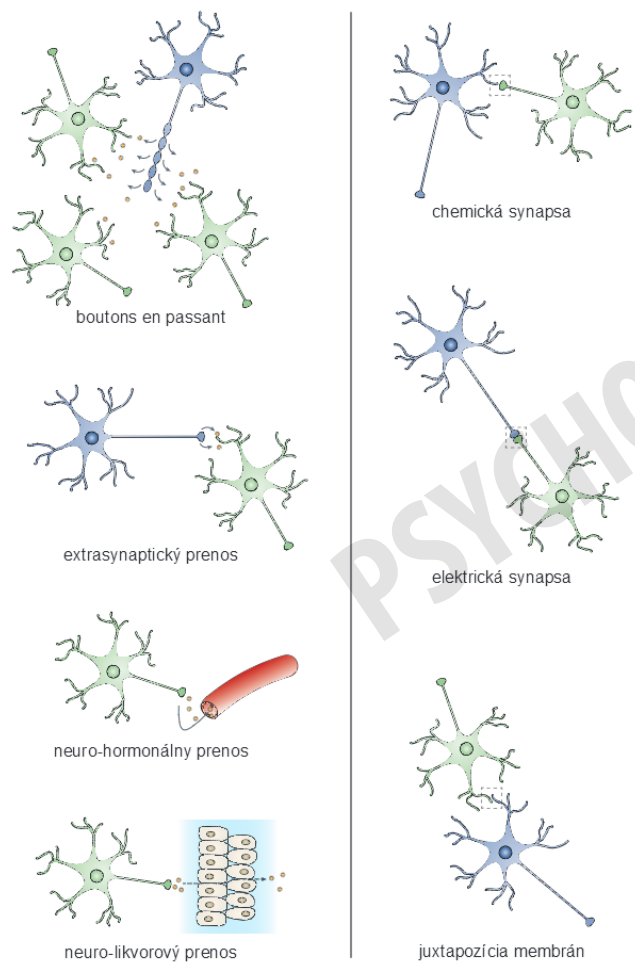
Rámček 6.2

Štandardné upozornenie uvedené v SPC liekov, ktoré si podľa rozhodnutia EMA vyžadujú ďalšie monitorovanie

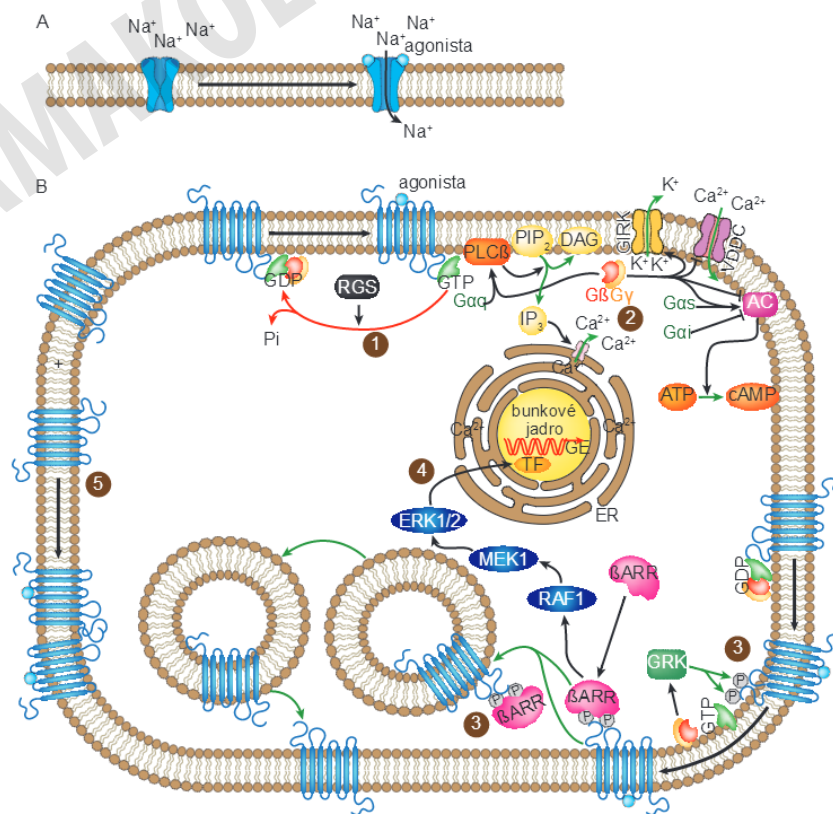
▲ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

ZÁKLADY NEUROFYZIOLÓGIE CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (VO VZŤAHU K MECHANIZMU ÚČINKU PSYCHOFARMÁK)

s. 69 – 106

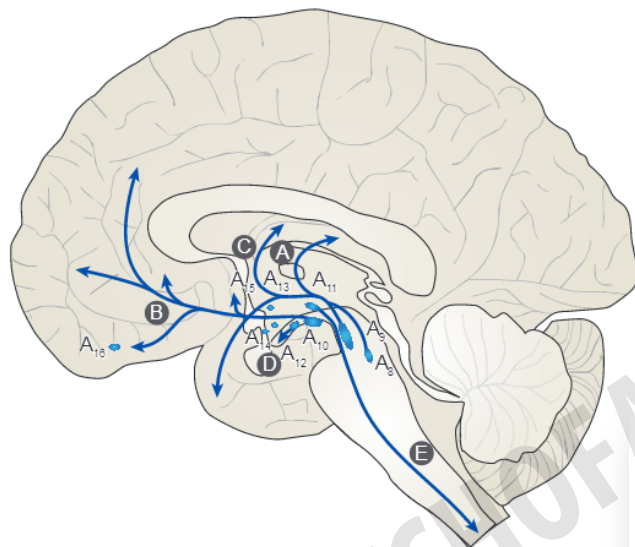
**Obrázok 7.4**

Schematické znázornenie aktivácie iónotropného a metabotropného receptora (upravené podľa [7])



Obrázok 7.9

Schematické znázornenie lokalizácie dopamínergických neurónov a dopamínergických dráh v mozgu (upravené podľa [15])



A8 – ncl. reticularis pontis oralis, A9 – substantia nigra, pars compacta, A10 – area v ti (Tsai), A11 – ncl. premamillaris dorsalis, A12 – ncl. infundibularis (arcuatus), A13 – area hypothalamica anterior, A14 – area preoptica, A15 – bulbus olfactorius; tálna dráha; (B) – mezokortikálna dráha; (C) – mezolimbická dráha; (D) – tuberoinfundibulárna dráha; (E) – spinálne dráhy

Tabuľka 7.3

Klasifikácia receptorov pre dopamín a mechanizmy transdukcie signálu (upravené podľa [17,40])

Receptorová skupina	Podtyp receptora	Transdukčný mechanizmus			
metabotropné receptory	'D ₁ -like'	D _{1A}	G _s	↑AC ↑cAMP	↑[Ca ²⁺] _i
		D ₅			
	'D ₂ -like'	D ₂	G _{i/o}	↓AC ↓cAMP	↑gK ⁺ ↓[Ca ²⁺] _i
		D _{2S}			↓[Ca ²⁺] _i
		D _{2L}			
		D ₃			
		D ₄			

Vysvetlivky: AC – adenylátcykláza; cAMP – cyklický adenozínmonofosfát

ZÁKLADY FARMAKOKINETIKY A FARMAKODYNAMIKY

s. 107 – 125

Tabuľka 8.2
Genetický polymorfizmus Izoenzýmov cytochrómu P450 (podľa [8])

Rodina	Genetický polymorfizmus/aktivita
CYP 1A2	13 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 23 % Japoncov, ↑ 32 % belochov
CYP 2C9/2C8	5 – 10 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 2 – 6 % belochov, ↓ 5 – 20 % Japoncov, 10 – 20 % Afričanov, 20 % východných Ázijcov
CYP 2C19	3 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 2 – 3 % belochov a Afroameričanov (CYP2C19*2 a CYP2C19*3) ↓ 20 % východných Ázijcov
CYP 2D6	4 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 5 – 14 % belochov, 4 – 50 % iných – Ázijci, po Afroameričania (CYP2D6*3, CYP2D6*4 a CYP2D6*5)
CYP 3A4	neudávaný (60 % metabolickej aktivity v pečeni)

Rámček 8.3 Aplikácia parametra plazmatického (eliminačného) polčasu ($t_{1/2}$)

- Odhad časového intervalu, za aký sa dosiahne **rovnovážna hladina** (steady state; označovaný ako C_{ss}). Pri nezmenenom dávkovaní je táto hodnota približne 4 až 5 násobkom $t_{1/2}$. Tento ukazovateľ je dôležitý na spoľahlivé dosiahnutie **terapeutickej dávky** liečiva, ale aj v prípade potreby **vysadenia** (NÚL, operácia, výmena).
- Má význam pre stanovenie **dávkovacieho režimu**. Dávkovací interval zvolíme s ohľadom na plazmatický polčas tak, aby nedošlo ku **kumulácii** liečiva.
- Pre vybrané lieky je indikované terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM). Sú to lieky s úzkym terapeutickým oknom, s dobre definovaným efektom (terapeutickým alebo toxickým) pri liečivách s veľkými inter alebo intraindividuálnymi rozdielmi v distribúcii alebo v klírense. Z liekov používaných v psychiatrii sú to: lítium, tricyklické antidepresíva, kyselina valproová, klozapín [10,11].

8.1.5 Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM)

Táto metóda je založená na štúdiu, stanovení a interpretácii vzťahov medzi plazmatickou koncentráciou lieku a jeho efektom (terapeutickým, toxickým) vztah býva označený ako **terapeutický** (terapeutické rozpätie) alebo **farmakologická** plazmatická koncentrácia.

8.3 Distribúcia liečiv do centrálneho nervového systému

8.5.3 Selektivita a funkčná selektivita

Tabuľka 8.7

Definície funkcie ligandu (liečiva) na receptore (podľa [2, 30])

Aktivita liečiva na receptore	Porovnanie aktivity s naviazaným endogénnym ligandom
agonista	• vyvolá rovnaké alebo väčšie následné zmeny ako endogénny ligand • vyvolá väčšiu následnú zmenu ako samotný receptor v prípade, že receptor nie je obsadený (tzv. konštitutívna alebo prevádzková aktivita receptora) • niektoré liečivá (inhibítory acetylcholinesterázy, monoaminoxidázy) kopírujú efekt agonistov tým, že zabránia biotransformácii endogénneho ligandu a umožnia jeho ďalšie pôsobenie na receptore, i keď samotné sa na receptor neviažu
antagonista (neutrálny)	• väzbou na receptor blokuje možnosť naviazania sa endogénneho ligandu (blokátor), aktivita sa nemení • funguje ako kompetitívny inhibítor tým, že „súťaží“ o väzbu s endogénnym ligandom
parciálny agonista	väzbou na receptor blokuje možnosť naviazania sa endogénnemu ligandu, ale má vlastnú (intrinsickú) aktivitu podobnú ako endogénny ligand, čím zabezpečí v menšej miere intenzity prenos signálu (logicky by sa preto mohol nazývať aj parciálnym antagonistom)
inverzný agonista	vyvolá negatívnu odpoveď receptora, ktorý je v stave konštitutívnej inaktivity
alosterický agonista	spôsobí konformačnú zmenu receptora po naviazaní sa na iné miesto receptora, ako je miesto endogénneho ligandu a aktivuje receptor aj bez prítomnosti endogénneho ligandu
alosterický modulátor (inhibítor alebo aktivátor)	spôsobí konformačnú zmenu receptora po naviazaní sa na iné miesto receptora ako je miesto endogénneho ligandu a vyvolá zmenu aktivity receptora, na ktorom je zároveň naviazaný endogénny ligand (podľa výslednej aktivity nazývané tiež pozitívne a negatívne alosterické modulátory)

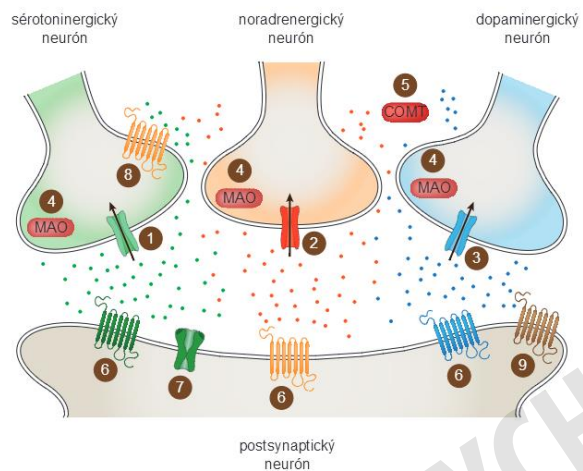
Špeciálna časť

PSYCHOFARMAKOLÓGIA

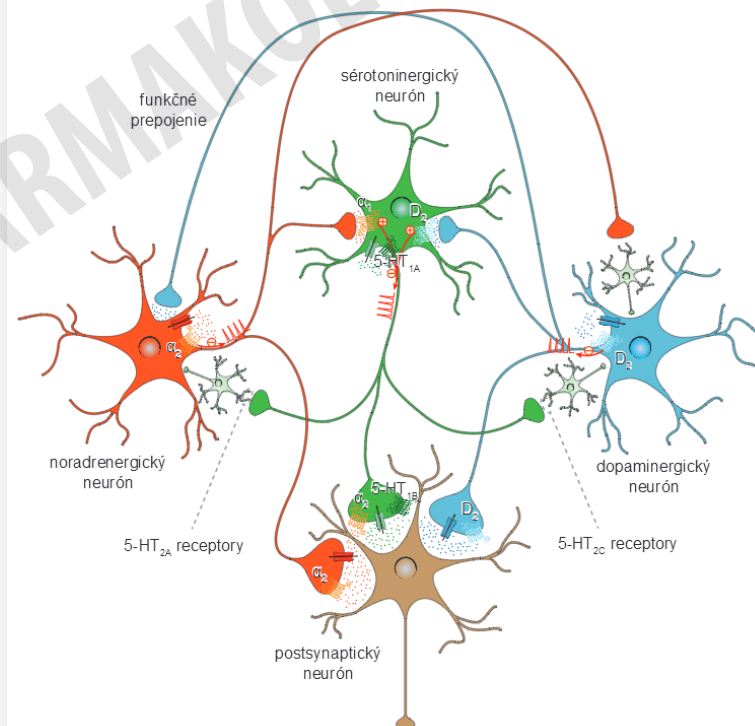
ANTIDEPRESÍVA

s. 126 – 190

Obrázok 9.1
Základné mechanizmy účinku antidepresív (zjednodušené)



Obrázok 9.2
Funkčná konektivita so vzťahom k mechanizmu účinku antidepresív – sieťový efekt (podľa [21])



9.4 Skupinové nežiaduce účinky antidepresív

- 9.4.1 Časté NÚ typu A spojené s monoamínovým pôsobením
- 9.4.2 Sérotonínový syndróm
- 9.4.3 Kardiovaskulárne nežiaduce účinky antidepresív
- 9.4.4 Hyponatrémia a syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
- 9.4.5 Riziko krvácania
- 9.4.6 Prírastok hmotnosti, obezita a metabolický syndróm
- 9.4.7 Prokonvulzívne účinky antidepresív
- 9.4.8 Vplyv antidepresív na spánok
- 9.4.9 Sexuálne dysfunkcie spôsobené antidepresívami
- 9.4.10 Syndróm z vysadenia (vynechania) antidepresív
- 9.4.11 Riziko indukcie (prešmyku do) manickej epizódy
- 9.4.12 Suicidalita
- 9.4.13 Akútna toxicita/ predávkovanie
- 9.4.14 Ďalšie nežiaduce účinky antidepresív

Tabuľka 9.7

Afinity pre monoamínové transportéry (K_d , nM) a vybrané receptory (podľa [105–107])

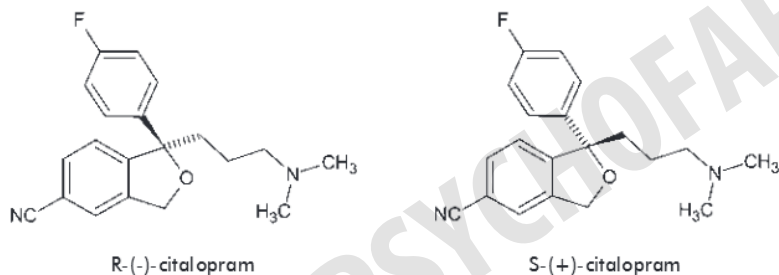
	SERT	NET	DAT	α_1	α_2	H ₁	M ₁	5-HT- _{1A}	5-HT ₂
imipramín	1,4	37,0	8500	90,0	3200	11,0	90,0	5800	150
desipramín	17,6	0,83	3190	130,0	7200	110,0	198,0	6400	350
amitriptylín	4,3	35,0	3250	27,0	940	1,1	18,0	450	18,0
nortriptylín	18,0	4,37	1140	60,0	2500	10,0	150	294	41,0
klomipramín	0,28	38,0	2190	38,0	3200	31,0	37,0	7000	27,0
dosulepín*	8,6	46,0	5310	419,0	12,0	4,0	18,0	4,0	152,0

*afinita k receptorom v K_i podľa [107]

Vysvetlivky: SERT, NET, DAT – transportéry pre sérotonín, noradrenalín a dopamín

Obrázok 9.4

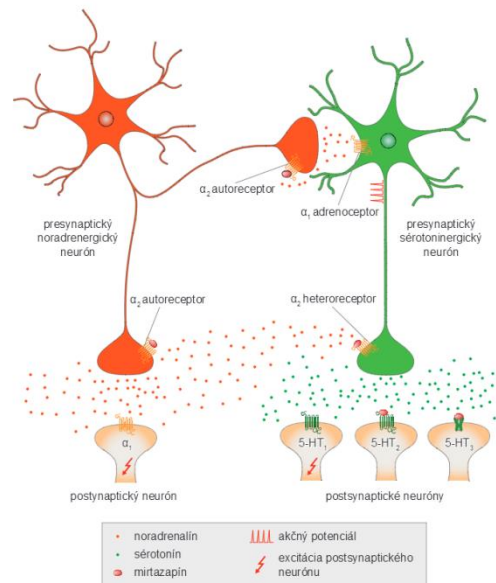
Molekuly pravotočivého (R) a ľavotočivého (S) izoméru citalopramu



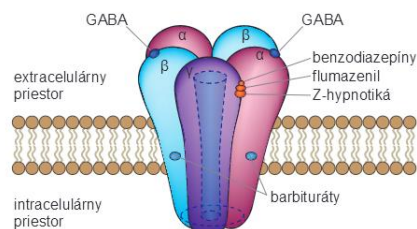
306. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3): 242–252.

Obrázok 9.6

Schematické znázornenie mechanizmu účinku mirtazapínu (podľa [243])



Obrázok 10.1
GABA_A receptor (upravené podľa [3])



Rámček 10.2

Flumazenil – antidotum pri intoxikácii benzodiazepínmi (podľa SPC a [10–13])

Farmakodynamická charakteristika:

Flumazenil je derivátom imidazobenzodiazepínu, pôsobí ako kompetitívny antagonist GABA_A receptorov, najväčšiu afinitu má k α_1 , α_5 a γ_2 podjednotke receptora.

Farmakokinetické parametre (pri intravenóznom podaní):

$t_{max} = 2$ minúty

$t_{1/2} = 1$ hodina

PPB ~ 50 %

metabolizmus – hepatálny (CYP3A4 a následná konjugácia); eliminácia – obličkami

Indikácie, dávkovanie a spôsob použitia:

Hlavnou indikáciou použitia flumazenilu je manažment intoxikácie benzodiazepínmi a Z-hypnotikami a diferenciálna diagnostika pri podozrení na intoxikáciu týmito látkami.

Úvodná odporúčaná dávka flumazenilu je 0,2 mg i.v. Následne je možné dávku zopakovať každé 2 minúty (až do dávky 2 mg), až kým pacient nadobudne dostatočnú úroveň vedomia a stabilného dýchania.

Štandardné podanie je intravenózne (ako bolus alebo v infúzii). Overovali sa a sú opísané aj iné spôsoby podania (intramuskulárne, sublingválne), čo môže byť východiskom v naliehavých situáciách. Klinický účinok trvá 30 – 60 minút. Nakoľko benzodiazepínové agonisty (lieky) vykazujú dlhšie trvanie klinického účinku ako flumazenil, je potrebné monitorovanie pacienta minimálne 12 hodín a podľa potreby opakované podanie flumazenilu. Dávkovanie musí byť opatrné pre riziko indukcie agitovanosti, epileptického záchvatu a srdcových dysrytmí.

Rámček 10.3

Syndróm z vysadenia a syndróm z odňatia (upravené podľa [17,18])

Syndróm z vysadenia (rebound fenomén)

Pacient, ktorý má benzodiazepín predpísaný dlhodobo v určitej dávke na liečbu epilepsie – je od neho „fyziologicky“ dependentný (závislý), nie však pre jeho psychoaktívny účinok, ale ním sprostredkovanú substitúciu relatívne nízkej GABA-ergickej aktivity. Ak liečbu náhle ukončíme, objaví sa epileptický záchvat – syndróm z vysadenia (rebound fenomén) ako predvídateľný znak zhoršenia / nedostatočnej kompenzácie základnej poruchy.

Syndróm z odňatia (abstinenčný syndróm)

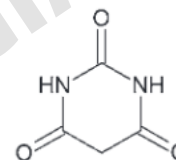
U pacienta, ktorý začal užívať benzodiazepín pre úzkosť, sa symptomatická liečba predlžuje a kvôli príjemným účinkom a rozvíjajúcej sa tolerancii si postupne zvyšuje dávku – ide tu o „patologickú“ addikciu (závislosť) pre psychoaktívne vlastnosti látky. Ak liečbu náhle ukončíme, môže sa objaviť epileptický záchvat – v rámci syndrómu z odňatia (abstinenčného syndrómu) ako znaku závislosti.

10.3.3 Barbituráty

Barbituráty patria k farmakám s pozoruhodnou históriou. Prvý barbiturát (kyselinu barbiturovú – obrázok 10.13) syntetizoval v roku 1864 Adolf von Bayer, keď sa mu podarilo kondenzovať ureu s kyselinou malónovou [159].

Obrázok 10.13

Kyselina barbiturová (malonylurea; 6-hydroxyuracil)



cientov s rozvinutou závislosťou sa zvyšuje riziko incidencie akútnych nežiaducich účinkov a kumuluje sa riziko iných chronických poškodení zdravia [6].

10.2.2 Jednotlivé benzodiazepínové anxiolytiká

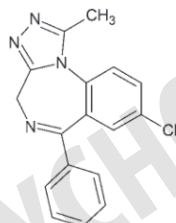
10.2.2.1 Alprazolam

Charakteristika a mechanizmus účinku

Alprazolam (obrázok 10.3) má mechanizmus pôsobenia spoločný s ostatnými benzodiazepínmi. Vykazuje vysokú afinitu ku GABA_A receptorom, vďaka čomu patrí medzi najpotentnejšie benzodiazepínové anxiolytiká s nízkym hypnosedatívnym účinkom [38].

Obrázok 10.3

Štruktúrálny vzorec alprazolamu



Indikácie a dávkovanie, kontraindikácie

Alprazolam má podľa SPC široké spektrum indikácií, ktoré pokrývajú liečbu úzkosti a úzkostných záchvatov rôzneho pô-

Rámček 10.7

Fyziologická regulácia cirkadiánnych rytmov melatonínom (upravené podľa [77,181,182])

Denné svetlo dopadajúce na sieťnicu aktivuje retinohypotalamickú dráhu, ktorá končí v nucleus suprachiasmaticus. Neuróny z tohto jadra následne vysielajú signály do epifyzy, ktoré spôsobia inhibíciu produkcie melatonínu.

Po zotmení prestáva pôsobiť inhibičný vplyv svetla na produkciu melatonínu. Epifyza syntetizuje a vyplavuje melatónin, ktorý následne pôsobí na melatonínové receptory neurónov v mozgu.

Klinickým korelátom pôsobenia melatonínu je indukcia spánku (navodenie pocitu prirodzenej únavy). Jedným z možných neurobiologických vysvetlení tohto javu je, že melatónin má antidopamínové účinky, resp. spôsobuje zníženie vápnikom regulovaného uvoľňovania „aktivačného“ neurotransmiteru dopamínu vo viacerých oblastiach mozgu (hypotalamus, hipokampus, pons, retina).

ANTIMANIKÁ A STABILIZÁTORY NÁLADY

s. 234 – 248

11.2 Lítium

Charakteristika a mechanizmus účinku

Lítium (z gréckeho lithos = kameň) je najmenej reaktívny alkalický kov. Bolo izolované v 19. storočí z alumínosi-

ne objasnený, resp. nie je známe, ktoré zo zmien navodených lítium sú pre terapeutický efekt rozhodujúce. Li^+ môže samo osebe, podobne ako Na^+ , vyvolať akčné potenciály a podobne ako niektoré anti-epileptiká mení napätový gradient na neuronálnej membráne v interakcii s gluta-

Tabuľka 11.1

Stabilizátory nálady – dávkovanie a plazmatické koncentrácie

Liečivo	Denná dávka – liečba epizódy	Denná dávka – profylaktická	Cieľová plazmatická koncentrácia
lítium carbonicum	1 200 – 1 800 mg* titrácia od 2x300 mg**	900 – 1 200 mg	0,8 – 1,2 mmol/l (liečba mánie) 0,6 – 0,8 mmol/l (profylaxia; unipolárna depresia)
karbamazepín	900 – 1 500 mg	400 – 1 500 mg	4 – 12 mg/l (14 – 42 $\mu\text{mol/l}$)
kyselina valproová	900 – 2 000 mg	900 – 2 000 mg	50 – 120 mg/l (350 – 700 $\mu\text{mol/l}$)
lamotrigín	titrácia od 25 mg	100 – 400 mg	–

* v závislosti od plazmatických hladín; ** niektoré zdroje [8] uvádzajú 400 mg/deň

11.3 Valproáty (kyselina valproová, valproát sodný)

Valproát má preukázané teratogénne riziko. Kvôli rizikám pre matku a dieťa vydal výbor PRAC v r. 2014 zvláštne upozornenie o obmedzení predpisovania valproátu dievčatám a ženám. Liečba valproátom je spojená s rizikom vývoja polycystických ovárií. Lekári prepisujúci valproát musia mať k dispozícii edukačné materiály a SPC pre valporáty a musia tieto informácie sprostredkovať pacientkam (ďalšie údaje → kapitola 18).

Tabuľka 12.3
Disociačný čas na D₂ receptore
pre vybrané antipsychotiká
 (podľa [20,21])

Antipsychotikum	Disociačný čas t _{1/2} na receptore
kvetiapín	< 30 s.
klozapín	30 s.
amisulprid	< 60 s.
olanzapín	17 min.
sertindol	49 min.
haloperidol	42 min.
chlórpromazín	36 min.

Tabuľka 12.4
Afinity (K_i) vybraných antipsychotík a ekvivalentné dávky (ED)

Liečivo	K _i (nM) k jednotlivým typom receptorom							Koeficient ekvivalencie (KE)	
	D ₂	5-HT _{2A}	pomer 5HT _{2A} /D ₂	5-HT _{2C}	α ₁	H ₁	M ₃	KE k OLA	KE ku CHLPZ
flufenazín	0,6	80	133	658	9	67	> 10 000	1,67	50
azenapín	1,2	0,07	0,05	0,034	1,2	1	x	x	x
amisulprid	1,3	2 000	1 538	> 10 000	7 100	> 10 000	> 10 000	0,029	0,86
risperidón	1,65	0,55	0,33	33	4,5	27	> 10 000	3,33	100
lurasidón	1,68	2,03	1,2	10,8	47,9	> 1 000**	> 1 000**	x	x
aripiprazol	2,3	4,6	2	181	25	23	4677	0,67	20
haloperidol	2,4	50	20	4475	12	4160	> 10 000	2	60
ziprasidón	4,6	1,4	0,3	4,1	18	130	> 10 000	0,125	3,75
paliperidón	4,8	1	0,2	59	2,5	32	> 10 000	2,22	66,7
chlórpromazín	6,7	12	1,8	6,1	0,3	0,18	97	0,033	1
sertindol	7	0,35	0,05	0,7	3,9	130	> 10 000	1	30
sulpirid	8,6	> 10 000	~ 1 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	0,025	0,75
loxapín	22	4	0,18	17	28	2,8	390	0,33	10
olanzapín	31	3,5	0,11	14	109	0,65	51	1	30
tiaprid*	111,3	x	x	x	x	x	x	x	x
klozapín	187	130	0,07	6,1	1,6	0,23	20	0,05	1,5
kvetiapín	700	96	0,13	1184	22	2,2	1942	0,027	0,8

Komentár: Liečivá sú zoradené podľa afinity k D₂ receptoru od najvyššej po najnižšiu. Hodnoty, pokiaľ nie je ďalej inak špecifikované, prevzaté z Horáček J a kol. (2006)[55]; hodnoty pre sulpirid podľa [19]; hodnoty pre azenapín podľa [56]; hodnoty pre paliperidón podľa [57]; koeficienty ekvivalencie k olanzapínu (OLA) a chlórpromazínu (CHLPZ) podľa [58]; * hodnoty podľa databázy PDSP (<https://pdspdb.unc.edu/pdspWeb/>, prístup 9. 1. 2016); ** konštanta IC₅₀; X – nezistené údaje

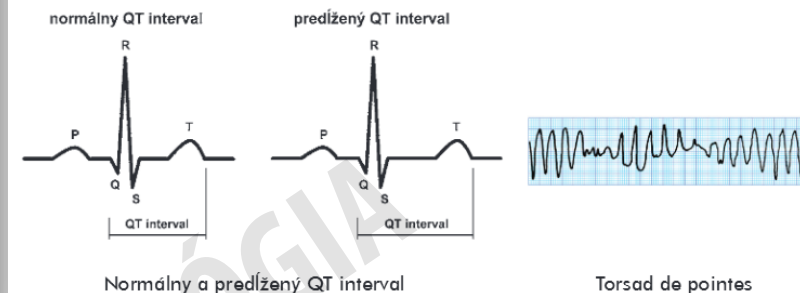
Rámček 12.6

Diagnostické kritériá pre MNS (upravené podľa [84])

- podávanie antagonistov dopamínových receptorov v období 72 hod. pred rozvojom príznakov (pri depotných antipsychotikách aj dlhšie) alebo vysadenie dopamínových agonistov
- hypertermia $> 38^{\circ}\text{C}$ stanovená aspoň dvoma meraniami
- svalová rigidita v najťažších prípadoch charakteru „olovenej trubice“
- kvalitatívne alebo kvantitatívne poruchy vedomia
- zvýšené plazmatických hladín CK viac ako štvornásobne
- tachykardia – zvýšenie frekvencie o viac ako 25 %
- zvýšenie systolického TK o viac ako 25 %
- kolísanie krvného tlaku o ≥ 20 mm Hg (diastolický tlak) alebo o ≥ 25 mm Hg (systolický tlak) v priebehu 24 hodín
- tachypnoe – zvýšenie frekvencie o ≥ 50 % oproti pôvodnému stavu
- vylúčenie iných príčin

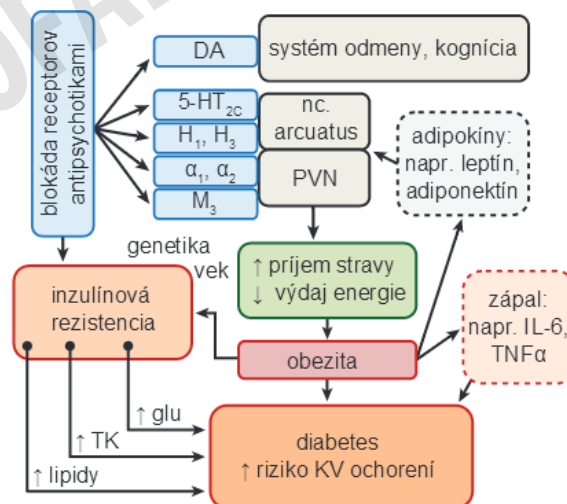
Obrázok 12.3

Obráz predĺženého QT intervalu a arytmie typu Torsad de pointes na EKG (podľa [91])



Obrázok 12.4

Model mechanizmov podieľajúcich sa na rozvoji obezity a metabolického syndrómu



PVN – nc. periventricularis, IL – interleukín; TNF – tumor nekrotizujúci faktor

Tabuľka 12.12**Postupy pri liečbe klopazínom v závislosti od hodnôt LKC a APN**

Liečba sa môže začať, pokiaľ boli hodnoty najviac 10 dní pred začatím liečby:
 LKC $\geq 3,5 \times 10^9/l$ a APN $\geq 2,0 \times 10^9/l$

Prvých 18 týždňov liečby kontrola LKC a APN najmenej 1-krát za týždeň.

Pri hodnotách	LKC $3,5 \times 10^9/l$ až $3,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN $2,0 \times 10^9/l$ až $1,5 \times 10^9/l$	DKO aspoň 2-krát týždenne
---------------	--	------------------------------

V ďalšom pokračovaní liečby kontrola LKC a APN najmenej 1-krát za mesiac.

Pri hodnotách	LKC $3,0 \times 10^9/l$ až $2,5 \times 10^9/l$ a/alebo APN $1,5 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$	DKO aspoň 2-krát týždenne
---------------	--	------------------------------

Pri výraznom znížení oproti východiskovej hodnote definovanom ako:	jednorazový pokles LKC o $3,0 \times 10^9/l$ alebo viac a/alebo kumulatívny pokles LKC o $3,0 \times 10^9/l$ v priebehu troch týždňov	vyšetrenie DKO
--	---	----------------

Liečba klopazínom sa musí okamžite ukončiť, ak:

	je počet LKC je nižší ako $3,0 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,5 \times 10^9/l$ počas prvých 18 týždňov liečby	denné kontroly DKO
	je počet LKC je nižší ako $2,5 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,0 \times 10^9/l$ po prvých 18 týždňoch liečby.	

Ak je počet LKC pod $2,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN pod $1,0 \times 10^9/l$, po vysadení klopazínu, liečbu tohto stavu musí viesť skúsený hematológ so zväznením podávania G-CSF.

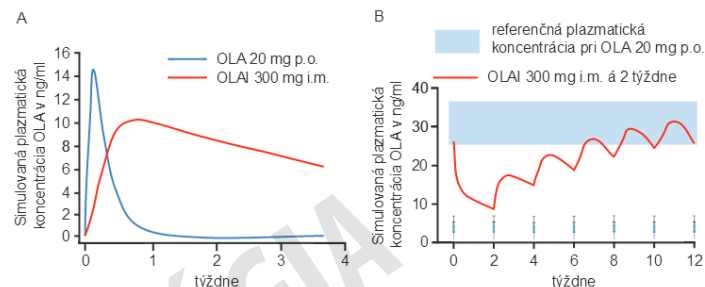
Vysvetlivky: LKC – leukocyty; APN – absolútny počet neutrofilov; DKO – diferenciálny krvný obraz; C-CSF – faktor stimulujúci kolónie granulocytov

Rámček 12.17**„Aktivačný“ syndróm pri ziprasidóne**

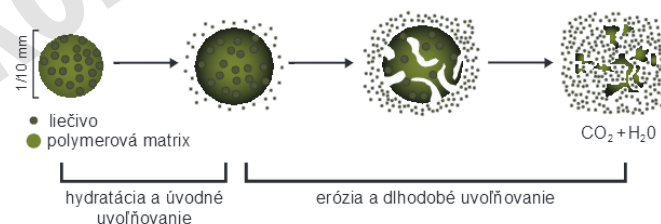
Aktivačný syndróm bol opísaný pri nízkych dávkach ziprasidónu na začiatku liečby. Je prítomná insomniá, úzkosť, zvýšená psychomotorika, pripomína hypomanický syndróm. Dávky ziprasidónu sa môžu zvyšovať rýchlo – v priebehu troch dní, čo môže rozvoju aktivačného syndrómu zamedziť. Vyššie dávky ziprasidónu od začiatku liečby viedli k vyššiemu podielu pacientov, ktorí sa na liečbe udržali.

Obrázok 12.9

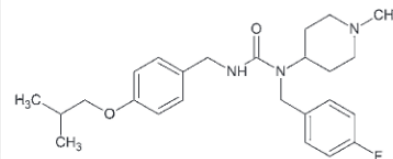
Plazmatické hladiny p.o. a depotného olanzapínu (podľa [281])

**Obrázok 12.12**

Dlhodobé uvoľňovanie risperidónu z polymérových mikrosfér

**12.5.2.21 Kariprazín****12.5.2.23 Pimavanserín****Obrázok 12.16**

Pimavanserín



12.6 Depotné antipsychotiká – prehľad

Tabuľka 12.17

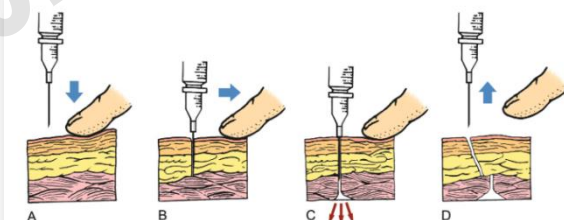
Depotné antipsychotiká – základné charakteristiky (podľa SPC, [208])

Liek	Balenie/sila	Dávka/interval	Miesto podania	$t_{\max}$ (dni)	$t_{1/2}$ (dni)
flufenazín dekanóat	amp. 25 mg/1 ml	25 – 100 mg/ 4 – 6 týž.	GLT	1 – 2	7 – 10
haloperidol dekanóat	amp. 50 mg/1 ml	50 – 300 mg/ 4 týž.	GLT	3 – 9	21
flupentixol dekanóat	amp. 20 mg/1 ml	20 – 40 mg/ 2 – 4 týž.	GLT	3 – 9	21
zukupentixol dekanóat	amp. 200 mg/1 ml	200 – 400 mg/ 2 – 4 týž.	GLT	3 – 7	21
risperidón mikrosféry	liekovka/prášok 25 mg; 37,5 mg; 50 mg	25 – 50 mg/ 2 týž.	GLT/DELT	terapeutická hladina od 21. dňa, subterapeutické hladiny od 7. týž.	
paliperidón palmitát PP1M	striekačka 1 ml 50 mg; 75 mg; 100 mg; 50 mg	25 – 150 mg/ 4 týž.; odp. dávka 75 mg	DELT/GLT	13	25 – 49
paliperidón palmitát PP3M	striekačka 175 mg; 263 mg; 350 mg; 525 mg	dávka odvodená od predchozej dávky PP1M	DELT/GLT	30 – 33	90 – 120
olanzapín pamoát	liekovka/prášok 210 mg; 300 mg; 405 mg	150 mg; 210 mg; 300 mg/2 týž.; 300 mg; 405 mg/4 týž.*	GLT	2 – 4	14 – 28
aripiprazol	liekovka/prášok 300 mg; 400 mg	odp. dávka 400 mg/4 týž.	GLT/DELT	4 – 7	30 – 40

Vysvetlivky: PP1M1 – paliperidón palmitát pre jednosesačný interval; PP3M – paliperidón palmitát pre 3-mesačný interval; * – rozličný objem suspenzie pre jednotlivé dávky

Obrázok 12.17

„Z technika“ podávania depotných antipsychotík



- A – stlačenie kože, vytvorenie kožnej riasy
B, C – napnutie kože v mieste vpichu, pomalé vytlačenie lieku (1 ml/10 sekúnd) zo striekačky
D – uvoľnením kože po vytiahnutí ihly sa preruší injekčný kanál a zabráni sa spätnému prieniku lieku do podkožia

462. Amann LC, Gandal MJ, Lin R, Liang Y, Siegel SJ. In Vitro–In Vivo Correlations of Scalable PLGA-Risperidone Implants for the Treatment of Schizophrenia. Pharm Res. 2010;27(8): 1730–1737.

ANTIPARKINSONIKÁ

s. 358 – 390

kladaného hlavného mechanizmu účinku sa rozdeľujú na anticholinergiká a dopaminergné látky (tabuľka 13.1).

13.2 Anticholinergiká

z tejto skupiny dostupný len biperidén.

13.2.1 Biperidén

Charakteristika a mechanizmus účinku

Biperidén (obrázok 13.1) je analóg tri-

Tabuľka 13.1
Antiparkinsoniká dostupné v SR a ich delenie

Skupina	Podskupina	ATC kód	Účinná látka
Dopaminergné látky	Anticholinergiká	N04AA02	biperidén
	DOPA a DOPA deriváty	N04B02	levodopa
	adamantanové deriváty	N04BB01	amantadín
	dopamínové agonisty	N04BC04	ropinirol
		N04BC05	pramipexol
		N04BC07	apomorfín
		N04BC09	rotigotín
	inhibítory monoaminoxidázy	N04BD01	selegilín
		N04BD02	rasagilín
	iné dopaminergné látky	N04BX01	tolkapón
		N04BX02	entakapón

Syntéza dopamínu (DA) z levodopy (l-dopa) a jeho metabolizmus

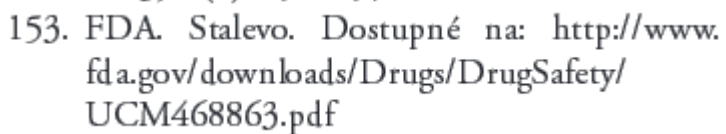


Diagram illustrating the mitochondrial pathway of apoptosis:

- ROS** (Reactive Oxygen Species) induces the opening of PT pores and collapse of membrane potential.
- The opening of PT pores and collapse of membrane potential leads to the release of **cytochrome c** and **AIF**.
- The release of cytochrome c and AIF induces the activation of the caspase cascade in the nucleus.
- The activation of the caspase cascade induces **apoptosis**.
- Bcl-2, Bcl-xL, SOD, kataláza, PKC Marcks, Rack 1** inhibit the release of cytochrome c and AIF.
- BaD, BAX** inhibit the activation of the caspase cascade.
- rasagilín** inhibits the opening of PT pores.
- inhibícia proteazómu** (inhibition of proteasome activity) is shown as a red 'X' over the proteasome structure.

Legend:

- Red arrow: indukcia (induction)
- Blue line with dot: inhibícia (inhibition)

Tabuľka 14.1
Prehľad neuroprotektívnych látok

Skupina/podskupiny			Liečivá
kognitíva	inhibítory cholinesteráz		donepezil, rivastigmín, galantamín
	antagonisty MMDA receptorov		memantín
ostatné	nootropiká		piracetam, pyritinol, ginkgo biloba, vinpocetín
	antioxidanty		selegilín, tokoferol a ďalšie
	centrálne vazodilatanciá	ergotové deriváty	kodergocín, nicergolín
		xantínové preparáty	pentoxifylín

14.2.1.3 *Ginkgo biloba*

14.2.2.2 *Vitamín E – tokoferol*

14.2.3 *Centrálne vazodilatanciá*

Najčastejšie a najvýznamnejšie uplatnenie stimulancií v psychiatrii spočíva v liečbe ADHD. Informácie o tejto problematike, o u nás registrovanom stimulanciu metylfenidáte a ďalších liečivách z tejto skupiny, sú spracované v kapitole 17. Jediným registrovaným stimulanciom s inou indikáciou ako ADHD je modafinil.

15.1 Modafinil

šie, v podstate na hypersomniu akéhokoľvek typu a etiológie. To sa zmenilo na základe upozornenia EMA a FDA na nežiaduce účinky (pozri nižšie). V USA registrovaný R-enantiomér modafinilu armodafinil je indikovaný aj pre dennú ospalosť pri sleep apnoe syndróme a pri zmennej nočnej práci [2].

Potenciál stimulačného účinku modafinilu na zlepšenie psychopatologických

LIEČIVÁ POUŽÍVANÉ V LIEČBE ZÁVISLOSTÍ (ANTIADIKTÍVA)

s. 418 – 466

Tabuľka 16.3
Afinita (K_i) vybraných opioídrov k opioídnym receptorom [nM] a ich aktivita (podľa [10–12])

Opioídrov	δ		κ		μ	
	afinita	aktivita	afinita	aktivita	afinita	aktivita
buprenorfín	3,70	–	0,71	–	0,85	±
kodeín	> 10000	?	> 10000	?	152	+
metadón	1000	+	15,8	+	3,47	+
morfín	125	+	26,9	±	2,16	+
nalmefén	11,5	±	0,48	–	0,55	–
naloxón	56,9	–	21,0	–	2,52	–
naltrexón	26,6	–	1,75	–	0,39	–

Vysvetlivky: + agonista; – antagonist; ± parciálny agonista

Rámček 16.2

Naloxón – antidotum pri intoxikácii opioídmami (podľa SPC a [18,19])

Farmakodynamická charakteristika:

Naloxón je derivátom morfinu, je lipofilný, pôsobí ako antagonist opioídných receptorov a najväčšiu afinitu má k μ- podtypu receptorov.

Farmakokinetické parametre (pri intravenóznom podaní):

T_{max} = 2 minúty; T_{1/2} = 1 hodina; väzba na proteíny plazmy < 25 %; metabolizmus – hepatálny (najmä konjugácia, menej CYP3A4 a CYP2C8); eliminácia – obličkami

Indikácie, dávkovanie a spôsob použitia:

Hlavnou indikáciou použitia naloxónu je manažment intoxikácie opioídmami a diferenciálna diagnostika pri podozrení na intoxikáciu opioídmami.

Úvodná dávka – 0,4 mg i.v. naloxón hydrochloridu. Následne je možné dávku zopakovať každé 2 – 3 minúty (až do dávky 10 mg), až kým pacient nadobudne dostatočnú úroveň vedomia a stabilného dýchania.

Štandardné podanie je intravenózne, možné je aj intramuskulárne alebo subkutánne podanie (pomalšia farmakokinetika). Klinický účinok trvá 30 – 60 minút. Nakoľko opioídné agonisty vykazujú dlhšie trvanie klinického účinku ako naloxón, je potrebné monitorovanie pacienta minimálne 24 hodín a podľa potreby opakované podanie naloxónu.

Prehľad klinického využitia antiadiktív a potenciálneho využitia farmák z iných skupín s antiadiktívnym účinkom

Cieľ	Farmakum	Predmet závislosti					
		opioídy	alkohol	benzodiazepíny	tabak (nikotín)	kokaín/amfetamíny	hráčstvo
opioídné receptory	buprenorfín	+++				±	
	metadón	+++					
	morfín	+					
	nalmefén		+++			±	+
	naltrexón	++	+++		±*		±*
GABA a glutamátové receptory	akamprosát		+++				
	baklofén		+				
	gabapentín		+				
	pregabalín		+				
	topiramát		+			±	
	N-acetylcysteín				+	+	±
nikotínové receptory	nikotín				+++		
	vareniklín				+++		
	cytízín				+		
podmienovanie	disulfiram		++			+	
	metronidazol		+				
iný	ondansetrón		+			±	
	klonidín				±	±	
	SSRI		±				
	bupropión				++		±*
	nortriptylín				+		
	mirtazapín		±	±			
	trazodón		±	±			
	kvetiapín		±			±	
	olanzapín		±			±	
	tiaprid		±				

Vysvetlivky: +++ registrované v SR ako antiadiktívum; ++ registrované v iných krajinách ako antiadiktívum; + neregistrované ako antiadiktívum, ale s dôkazmi o účinnosti; ± neregistrované ako antiadiktívum, s dostupnými ale nedostatočnými alebo inkonzistentnými údajmi o účinnosti; * kombinácia naltrexón + bupropión

Tabuľka 16.5**Základné charakteristiky rôznych foriem NRT (podľa SPC a [195,199–201])**

Forma	Obsah nikotínu	Spôsob a dĺžka aplikácie	Množstvo uvoľneného nikotínu počas aplikácie	$t_{\max}$	F_{abs} [%]
žuvačka	2 – 4 mg / kus	žuvanie 30 minút	1,4 – 3 mg	30 min	~ 70
náplast'	16 – 39 mg / náplast'	transdermálne 16 hodín	10 – 25 mg	9 hod	~ 75
sprej	150 mg / zásobník	perorálne sekundy	1 mg	13 min	~ 70
inhalátor	10 mg / zásobník	inhalovanie 20 minút	4 mg	30 min	~ 55
e-cigareta	1 – 20 mg / zásobník	inhalovanie 5 minút	0,05 – 1 mg	5 min	~ 80

Vysvetlivky: F_{abs} – absolútna perorálna biologická dostupnosť; $t_{\max}$ – čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie.

16.8 Antidepresíva s antiadiktívnym účinkom

16.9 Antipsychotiká s antiadiktívnym účinkom

326. Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, de Groot M, Kienast T, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(7): 395–401.

LIEČBA PSYCHOFARMAKAMI V DETSKOM A ADOLESCENTOM VEKU

s. 467 – 520

17.1 História a súčasnosť pediatrickej psychofarmakológie

História detskej psychofarmakológie začala v r. 1937 publikáciou Charlesa Bradleyho o paradoxnom účinku amfetamínu (benzedrínu) na behaviorálne a emočné poruchy u hyperaktívnych detí v predadolescentnom veku [1]. V tom istom roku Molitch a Eccles publikovali prvú placebo kontrolovanú štúdiu v pedopsychiatrii s benzedrínom podávaným chlapcom s juvenilnou delikvenciou [2]. Boli to priekopnícke práce v období, kedy v psychiatrii prevládala ako základná metóda psychoanalýza. Odvtedy výskum v pediatrickej psychofarmakológii dlhšie obdobie stagnoval.

17.2 Špecifiká psychofarmakoterapie detí a adolescentov

Odlišnosti farmakoterapie vo všeobecnosti, a tak aj psychofarmakoterapie detí od dospelých, vyplývajú z viacerých faktorov (rámček 17.1).

Deti a adolescenti reagujú na psychofarmaká odlišným spôsobom ako dospelí pacienti. Tieto odlišnosti možno vysvetliť rozdielmi vo **farmakokinetike a farmakodynamike** a sú východiskom pre adekvátnu farmakoterapeutickú stratégiu.

17.3 Psychofarmaká v liečbe ADHD/hyperkinetickej poruchy

17.3.1 Psychostimulanciá

17.3.3 Atomoxetín

17.3.4.2 Guanfacín

Charakteristika a mechanizmus účinku

Guanfacín (obrázok 17.4) má podobné účinky ako klonidín, je však menej sedatívny [100]. Odlišnosti sú spôsobené jeho vyššou selektivitou a agonizmom na α_{2A} receptoroch, afinita k tomuto subtypu receptorov je 15 až 20-krát vyššia ako k subtypu α_{2B} alebo α_{2C} receptorom. Gu-

17.4 Antidepressíva v pedopsychiatrii

17.4.1 Antidepressíva a zvýšenie rizika pre suicidálne konanie

Rámček 17.3

Upozornenie o suicidálnom riziku platné pre jednotlivé antidepressíva uvedené v ďalšom texte

Ak sa zaháji liečba u adolescentov alebo detí, treba častejšie sledovať výskyt suicidálnych myšlienok. Samovražedné správanie, hostilita, agresia, neobvyklé správanie a hnev boli v klinických štúdiách častejšie pozorované u detí a adolescentov liečených antidepressívami než u pacientov, ktorí boli liečení placebom.

17.5 Antipsychotiká v pedopsychiatrii

Antipsychotiká sú skupinou psychofarmák, s ktorou sú najdlhšie a najbohatšie skúsenosti v pedopsychiatrii. Začali

17.5.1 Účinnosť antipsychotík u detí a adolescentov

17.5.1.1 Schizofrénia so skorým začiatkom

17.6 Stabilizátory nálady v pedopsychiatrii

17.7 Anxiolytiká

17.8 Hypnotiká

378. Ghaleiha A, Ghyasvand M, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Yadegari N, Tabrizi M, et al. Galantamine efficacy and tolerability as an augmentative therapy in autistic children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* (Oxford). 2014;28(7): 677–685.

17.9 Fytofarmaká

Registrovaný rastlinný liek v skupine NO5C Persen je kombinovaný extrakt z koreňa valeriány lekárskej, listu medovky lekárskej, z listu mäty piepornej. Má schválenú indikáciu na zmiernenie ľahkých prechodných foriem nervového napätia ako denné sedatívum pri psychickej záťaži, nespokoji, podráždenosti a dočasných ťažkostiach so zaspávaním u detí a adolescentov od 12 rokov. Používanie tohto lieku u detí mladších ako 12 rokov sa neodporúča z dôvodu chýbajúcich skúseností.

17.10 Nootropiká a kognitíva

LIEČBA PSYCHOFARMAKAMI V GRAVIDITE A PRI LAKTÁCII

s. 521 – 530

Rámček 18.1

Odporúčania na manažment depresie pri plánovanej/neplánovanej gravidite

- V prípade remisie depresívnej poruchy bez rizikových príznakov (psychotických, suicidálnych) postupné vysadenie psychofarmák minimálne 6 mesiacov pred plánovanou graviditou.
- Monitorovanie symptómov rekurencie afektívnej poruchy. Informovať pôrodníka a neonatológa o užívaní medikácii. Tehotenstvo monitorovať ako rizikové.
- Aplikovať nefarmakologickú liečbu (v prípade potreby): psychoterapia, fototerapia.
- Indikáciou na začatie/pokračovanie farmakoterapie je rýchly vznik a/alebo závažné príznaky depresie v anamnéze a/alebo depresia pri bipolárnej afektívnej poruche.
- Pri výbere lieku zohľadniť pomer riziko/prínos. To môže byť odlišné v rôznych štádiách gravidity. Adekvátne informovanie pacientky (dokumentovaný informovaný súhlas).
- V prípade depresie so závažným rizikom je indikovaná EKT ako liečba prvého výberu v podmienkach hospitalizácie [19], monitorovanie plodu v spolupráci s gynekológom a anesteziológom.
- Pred pôrodom postupné zníženie antidepresív. Po pôrode postupné nasadenie pôvodnej farmakoterapie.
- Veľmi kriticky zvažovať zastavenie laktácie – môže to predstavovať väčšiu psychologickú záťaž a udržiavací faktor pretrvávania epizódy.

PSYCHOFARMAKOTERAPIA PACIENTOV VYŠŠIEHO VEKU

s. 531 – 549

Rámček 19.1

Hlavné zásady psychofarmakoterapie pacientov vyššieho veku

- „start low and go slow“ – začať nízkou dávkou a len pomaly ju zvyšovať
- všeobecne používať menšie dávky liekov ako u mladších pacientov (priemerne tretina až polovica dávky mladšieho dospelého)
- vyhýbať sa výrazne sedatívnym liekom a liekom s nežiaducimi účinkami najmä anticholinergickými, alfa-adrenergickými, antihistamínovými a antidopaminergickými
- preferovať monoterapiu čo najdlhšie
- čakať na terapeutický efekt priemerne dlhšie ako u mladších dospelých
- pri zmene liečby robiť naraz len jeden krok
- dbať na užívateľský komfort – preferovať lieky podávané v jednej dennej dávke a v najlepšie tolerovanej liekovej forme

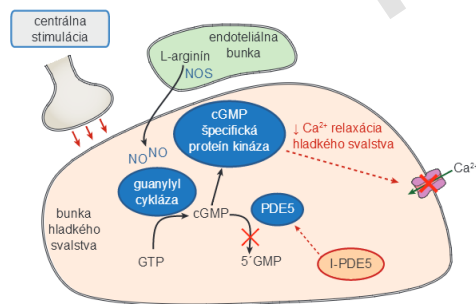
20.1 Farmakologická liečba zníženej sexuálnej túžby, záujmu a vzrušenia u mužov

20.2 Farmakologická liečba erektilnej dysfunkcie

20.2.1.2 Intrakavernózna injekčná liečba

Na intrakavernóznou injekčnú liečbu ED sa používa prostaglandín E1 (PGE1) samostatne alebo v kombinácii. V kombináciách sa využívajú látky s rôznym mechanizmom účinku, ako je fentolamín, vazointestinálny polypeptid, papaverín, linsidomín a iné, no len alprostadil je schválený a odporúčaný pre druhú líniu liečby ED [31,32,56,58].

Obrázok 20.2
Fyziológia erekcie a mechanizmus pôsobenia I-PDE5 (upravené podľa [30])



Tabuľka 20.1
Pomerná selektivita vybraných PDE5 inhibítorov k izoformám PDE (podľa [37])

Izoenzým PDE	Liečivo			
	avanafil	sildenafil	vardenafil	tadalafil
PDE1	> 10,192	375	1 012	10,500
PDE2	9 808	39,375	273,810	> 25,000
PDE3	> 19,231	16,250	26,190	> 25,000
PDE4	1 096	3 125	14,286	14,750
PDE5	1	1	1	1
PDE6	121	16	21	550
PDE7	5192	13,750	17,857	> 25,000
PDE8	2308	> 62,500	1,000,000	> 25,000
PDE9	> 19,231	2 250	16,667	> 25,000
PDE10	1 192	3 375	17,857	8 750
PDE11	> 19,231	4 875	5 952	25

20.3 Farmakoterapia ejakulatórnych dysfunkcií u mužov

20.4 Farmakologická liečba zníženej sexuálnej túžby u žien

Ženské sexuálne dysfunkcie sú multi-kauzálny a multidimenzionálny problém.

rická FDA registrovala prvé liečivo v indikácii zníženej sexuálnej túžby u žien – flibanserín.

20.4.1 Flibanserín

Charakteristika a mechanizmus účinku

20.5 Liečba porúch sexuálneho zamerania

Tabuľka 20.4 Odporúčené postupy pri liečbe parafílií podľa The World Federation of Societies of Biological Psychiatry [108]		
Úroveň	Opis	Opatrenia
1. úroveň	fantázie, kompulzie, bez vplyvu na sexuálnu aktivitu	kognitívno-behaviorálna psychoterapia
2. úroveň	mierny prípady „hands-off“ bez násilného alebo pedofilného správania	SSRI vo vysokých dávkach (podobné ako pri liečbe OCD)
3. úroveň	častočný vplyv na sexuálne aktivity, nukuania na konanie, nesadistické „hands-on“ parafílie	ak neúčinkujú SSRI, pridať antiandrogény – cyproterón acetát 50 – 100 mg/deň
4. úroveň	stredné až vysoké riziko sexuálneho násillia	cyproterón acetát p.o. 200 – 300 mg/deň alebo 200 – 400 mg i.m. týždenne alebo 1 x za 2 týždne
5. úroveň	nespolupracujúci jedinec s dominujúcou parafíliou zameranou sexualitou, prítomné sadistické fantázie/konanie a fyzické násillie	GnRH agonisty, napr. triptorelín alebo leuprolid acetát (3 mg mesačne, alebo 11,25 mg po troch mesiacoch)
6. úroveň	„katastrofické prípady“	GnRH agonista spolu s cyproterón acetátom v dávke 50 – 200 mg denne per os, alebo 200 – 400 mg muskulárne týždenne, prípadne 1 x za 14 dní; prípadne medoxprogesteron acetát 300 – 500 mg muskulárne/týždeň, taktiež môže byť pridaný SSRI

RASTLINNÉ LIEČIVÁ A VÝŽIVOVÉ DOPLNKY S PSYCHOTROPNÝM ÚČINKOM

s. 580 – 613

21.1 Historické a legislatívne aspekty

21.2.3.1 Rastlinné liečivá s „adaptogénnym“ účinkom

21.3.4 Rastliny ľudového liečiteľstva používané pri nespavosti

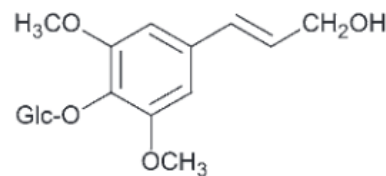
21.3.5 Rastliny ľudového liečiteľstva používané pri odvykaní od alkoholu

Všehojovec

V oficiálnej terapii sa používajú prípravky z usušených celých alebo narezaných podzemných orgánov rastliny všehojovec štetinatý (*Eleutherococci nudix*). Pre adaptogénny účinok je dôležitá prítomnosť troch skupín obsahových látok:

- fenyylpropanoidy: eleuterozid B (obrázok 21.13), koniferylaldehyd a jeho glukozid, sinapylalkohol
- lignány: eleuterozidy B₄, D, E (obrázok 21.14) a E₁
- triterpénové saponíny: eleuterozidy I, J, K (obrázok 21.15), L a M.

Obrázok 21.13
Eleuterozid B

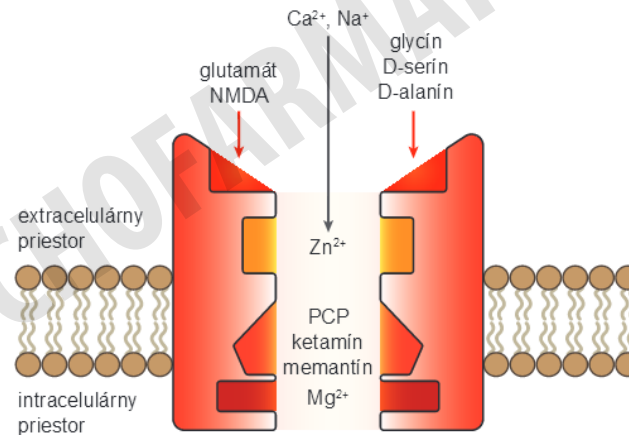


SÚČASNÉ SMERY VO VÝVOJI PSYCHOFARMÁK

s. 614 – 632

Obr. 22.1

NMDA receptor a jeho ovplyvnenie psychofarmakami (podľa [75])



Komentár: V mieste väzbového miesta pre fencyklidín (PCP) účinkujú memantín, ketamín a lanicemín. Glycín, D-serín a D-alanín pôsobia v mieste väzby N-metyl-D-aspartátu (NMDA).

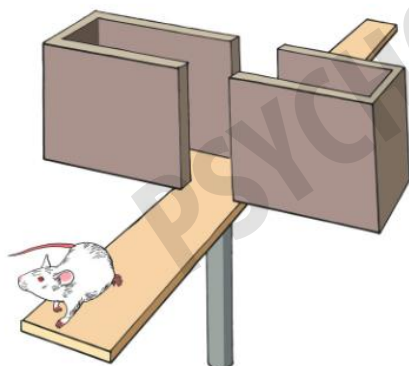
ANIMÁLNE MODELY VO VÝSKUME PSYCHOFARMÁK

s. 633 – 645

23.2 Animálne modely anxiety podobného správania

Obrázok 23.1

Test vyvýšeného bludiska v tvare plus



23.3 Animálne modely depresii podobného správania

23.4 Animálne modely schizofrénie

23.5 Animálne modely závislostí

PREHĽAD REGISTROVANÝCH LIEČIV

s. 646 – 655

Liečivo	Forma	Dávky	Liek
agomelatín	tbl/cps	25 (mg/kus)	Thymanax, Valdoxan
akamprosát vápenatý	tbl/cps	333 (mg/kus)	A* Mylan, Campral
alfuzosín	tbl/cps	5; 10 (mg/kus)	A* Mylan, A* Sandoz, Xatral
alprazolam	tbl/cps	0,25; 0,5; 1; 2; 3 (mg/kus)	Frontin, Helex, Neurol, Xanax

REGISTER LIEČIV, ÚČINNÝCH LÁTOK A RASTLÍN

s. 658 – 666

D

daidzín, daidzeín 597
d-amfetamín → dextroamfetamín
dantrolen 267
dapoxetín 550, 563-565, 648
Dartal 25
D-cycloserín 624
delirogény 32
desipramín (desimipramín) 135, 145-
147, 161, 164, 165,
desmetylamitriptylín → nortriptylín
desmetylimipramín → desipramín
desvenlafaxín 141, 160, 162, 163, 487
dextroamfetamín 472
dextrometorfán 49, 119, 135, 626
dezmetoxyyangonín 603, 604
diazepam 27, 28, 34, 58, 60, 108, 109,
111, 118, 119, 191, 193, 197, 198, 201,
202, 204, 205, 212, 221, 417, 420, 499,
522, 527, 536, 539, 648

knihu s môžete objednať na:

www.odborneknihy.sk

1

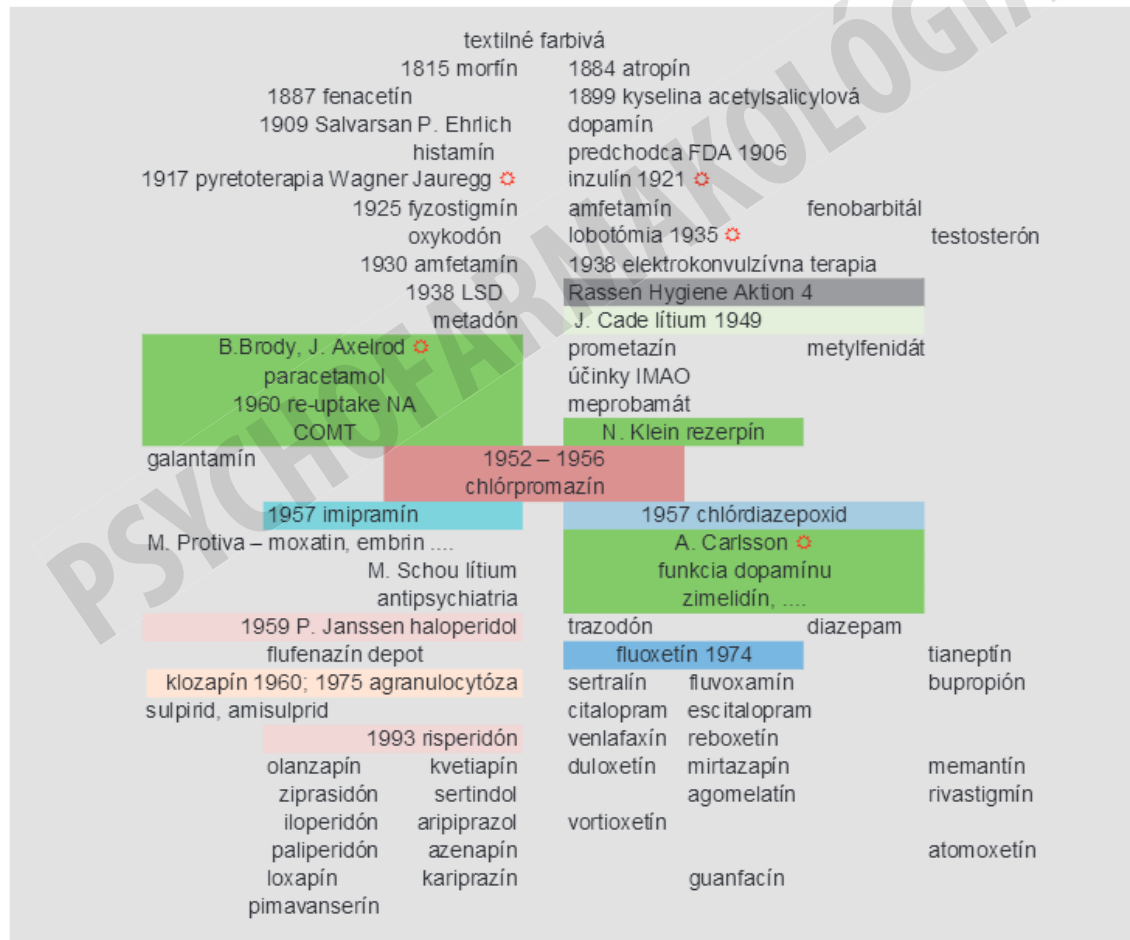
PREDSLOV

Predkladanú publikáciu „Psychofarmakológia“ zostavili autori so snahou poskytnúť informácie o psychofarmakách a ich využití v psychiatrii, ale aj v iných medicínskych odboroch. Domnievame sa, že aj v čase, keď sú informácie dostupné v rôznych podobách elektronických zdrojov, môže mať tlačенá publikácia svoj význam. Navyše je takto koncipovaná publikácia prvou svojho druhu v Slovenskej republike, hoci psychofarmakológia má na Slovensku dlhodobú tradíciu. Zo všetkých mien spomenieme prof. Jána Molčana z Psychiatrickej kliniky LF UK v Bratislave, ktorý mal viacerých nasledovníkov. Môžeme stavať aj na významnej československej tradícii. Dovoľíme si uviesť dve z mnohých osobností, ktoré sa zaslúžili o vysokú úroveň poznatkov v tomto odbore – doc. Oldřicha Vinařa a prof. Jaromíra Švestku.

2

HISTÓRIA PSYCHOFARMAKOLÓGIE

s. 23 – 29



KLASIFIKÁCIA PSYCHOFARMÁK

s. 30 – 35

Tabuľka 3.2
Klasifikácia psychofarmák podľa Lehmana ([8], modifikované)

Ovplyvnenie v zmysle (+)	Psychické funkcie	Ovplyvnenie v zmysle (-)
stimulanciá	vedomie (koncentrácia)	hypnotiká

nootropné látky
kognitíva

antidepresíva
anxiolytiká

antipsychotiká
(neuroleptiká)

Tabuľka 3.5
Príklady psychofarmák s prideleným kódom ATC klasifikácie

Liečivo	1. až 5. hladina kódovania				
donepezil	N	N06	N06D	N06DA	NC
	CNS	psychoanaleptiká	liečivá používané v liečbe demencie	inhibítory acetylcholinesterázy	de
risperidón	N	N05	N05A	N05AX	NC
	CNS	psycholeptiká	antipsychotiká	iné antipsychotiká	ris
diazepam	N	N05	N05B	N05A	NC
	CNS	psycholeptiká	anxiolytiká	deriváty benzodiazepínu	di
escitalopram	N	N06	N06A	N06AB	NC
	CNS	psychoanaleptiká	antidepresíva	inhibítory spätného vychytávania serotonínu	esci

3.3 Nový pokus o klasifikáciu na základe poznatkov neurovied – NbN

Spomínané klasifikačné systémy sú založené na poznatkoch a princípoch platných šesťdesiat rokov a sú v nich veľmi okrajovo zahrnuté novšie poznatky i rozšírené terapeutické využitie psychofarmák. Predstavitelia medzinárodných odborných spoločností CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum), ECNP (European College of Neuro-psychopharmacology), ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) a IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) vyvinuli iniciatívu, ktorá viedla k návrhu na nový kla-

KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV

s. 36 – 47

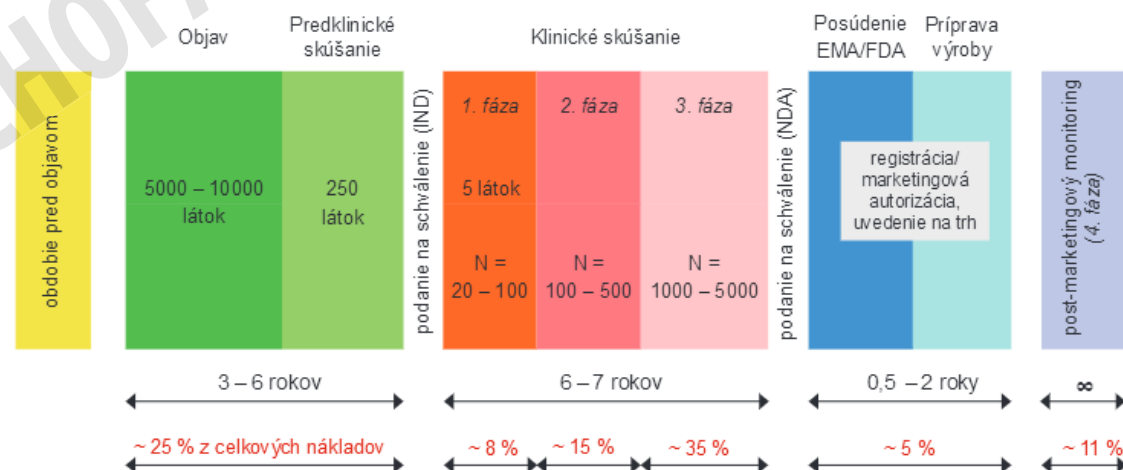
Snaha o zaistenie hodnovernosti údajov zo štúdií sleduje dve línie. Jednou je zvyšovanie **validity** hodnotiacich prostriedkov,

najmä hodnotiaci V Európe boli prvé prijaté etické nor-
logických prejavov my reakciou na známe nehumánne pokusy
a operacionalizácii na ľuďoch počas II. svetovej vojny. V 1947

tieto etické ne-
ne platný Nor
ho adaptáciou
ochrany práv a
skumov – He

tóbbri 1964 ju
py medicínske
humánnych su
rálne zhromaž
károv. Postup
9. revízia je z o

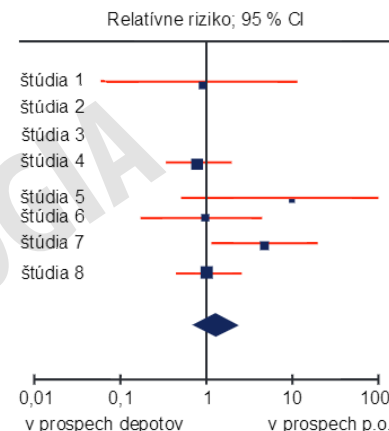
Obrázok 4.1
Fázy klinického skúšania (podľa [16])



Vysvetlivky: IND Investigational New Drug; NDA New Drug Application

Obrázok 4.2

Grafické zobrazenie výsledkov metaanalýzy („forrest plot“). Porovnanie počtu pacientov liečených depotnými alebo p.o. antipsychotikami, ktorí predčasne ukončili účasť v štúdiu (upravené podľa [30])



PREDPISOVANIE A SPOTREBA PSYCHOFARMÁK

s. 48 – 60

5.2 Registrované a kategorizované lieky

v rámci ambulantnej starostlivosti. Okrem toho je vydávaný **Zoznam liekov s úradne určenou cenou** [2]. V časti A tohto

5.3 Voľnopredajné lieky

Voľnopredajné lieky sú určené na liečbu jednoduchých, krátkodobých, laickmi ľahko rozpoznateľných zdravotných ťažkostí. Tvorí približne 20 % celkovej spotreby, najviac sú predávané analgetiká zo skupiny NSA [3]. Z liekov s potenciá-

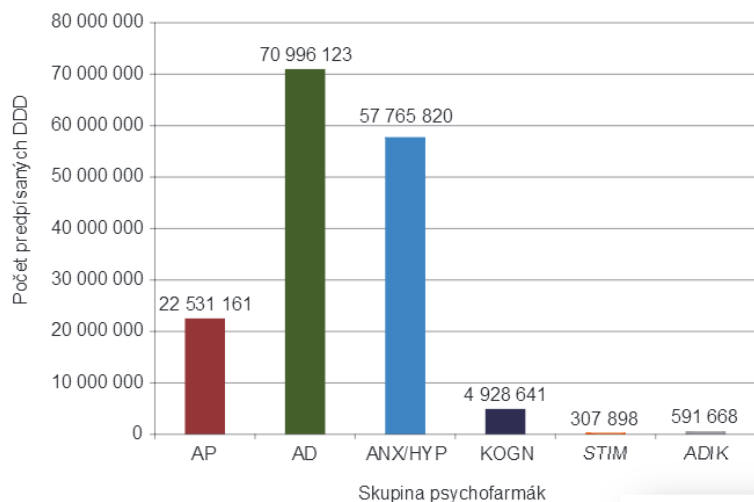
5.4.1 Preskripčné obmedzenie

5.4.2 Indikačné obmedzenie

5.5 In-label, off-label liečba

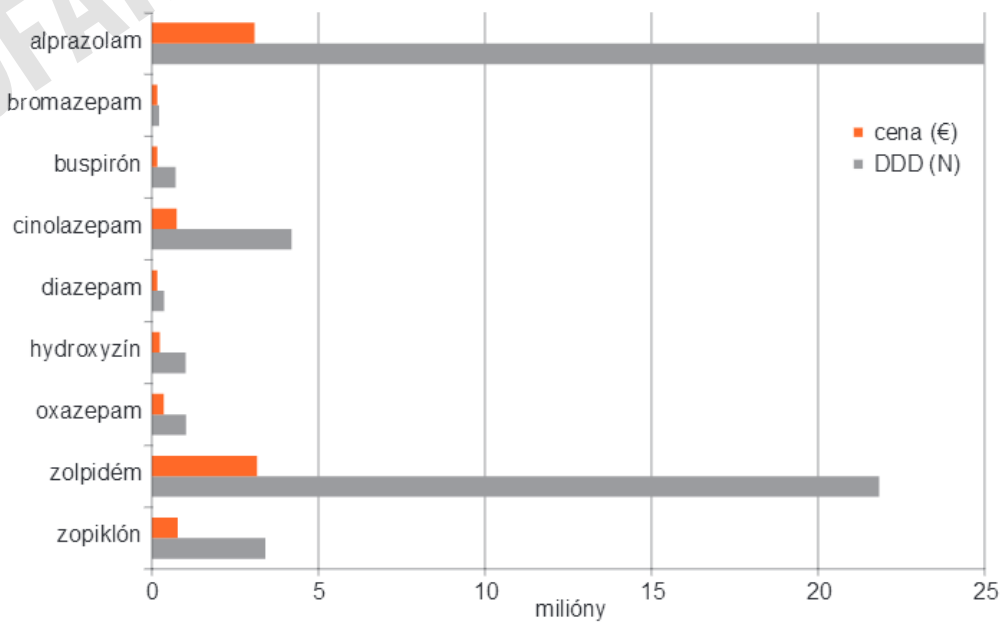
Graf 5.4

Počet predpisov v podskupinách psychofarmák N05 až N07 ATC klasifikácie



Graf 5.8

Finančné náklady a počet predpísaných DDD anxiolytík/hypnotík v roku 2015



BEZPEČNOSŤ, SLEDOVANIE A HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV

s. 61 – 68

Tabuľka 6.1
Problém vzťahujúci sa k lieku (podľa [3])

neliečená indikácia	pacient má chorobu, ktorá si vyžaduje farmakologickú liečbu, ale liečbu nedostane
zlá voľba lieku	u pacienta je indikovaná liečba, ale liečba je zvolená nesprávne
zlyhanie v dostupnosti lieku	pacient má problém, ktorý súvisí so skutočnosťou, že nedostal primeranú liečbu (z dôvodov farmaceutických, psychologických, sociálnych alebo ekonomických)
predávkovanie	pacient má problém z toho dôvodu, že správne zvolený liek bol podávaný vo vyššej dávke (toxicita)
nežiaduce účinky	pacient má zdravotné problémy
liekové interakcie	pacient má zdravotné problémy – potraviny alebo iné lieky
užitie lieku bez indikácie	pacient užíva lieky bez me

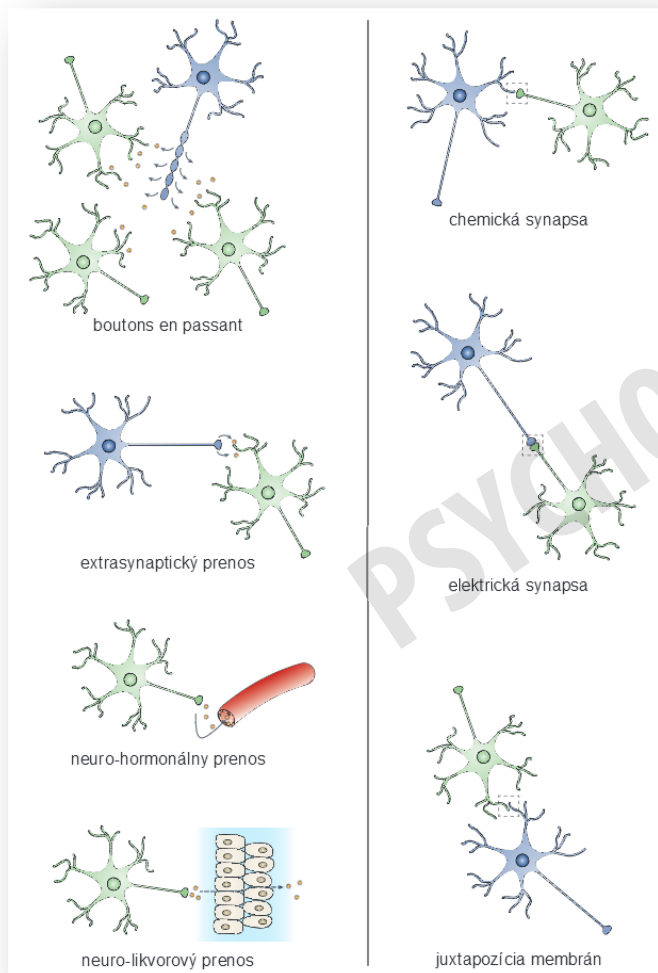
Rámček 6.2

Štandardné upozornenie uvedené v SPC liekov, ktoré si podľa rozhodnutia EMA vyžadujú ďalšie monitorovanie

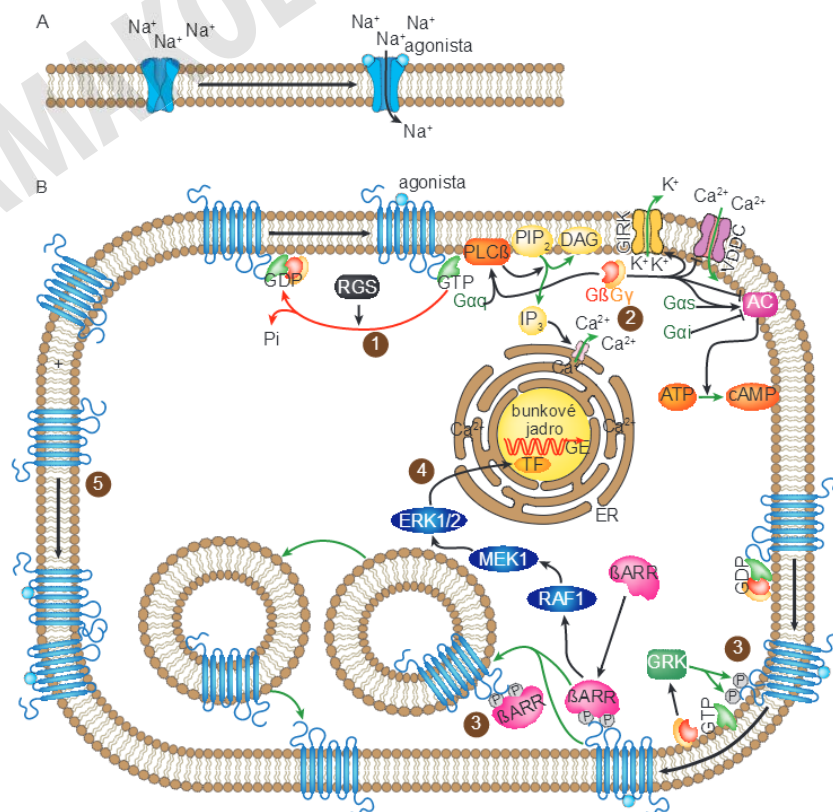
▲ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

ZÁKLADY NEUROFYZIOLÓGIE CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU (VO VZŤAHU K MECHANIZMU ÚČINKU PSYCHOFARMÁK)

s. 69 – 106

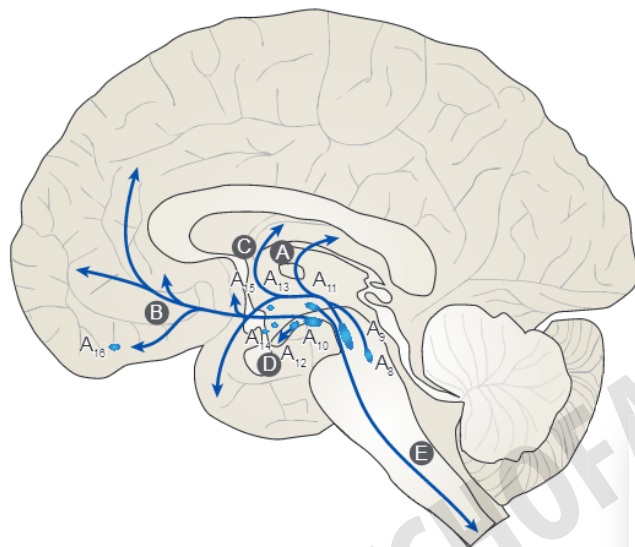
**Obrázok 7.4**

Schematické znázornenie aktivácie iónotropného a metabotropného receptora (upravené podľa [7])



Obrázok 7.9

Schematické znázornenie lokalizácie dopamínergických neurónov a dopamínergických dráh v mozgu (upravené podľa [15])



A8 – ncl. reticularis pontis oralis, A9 – substantia nigra, pars compacta, A10 – area vti (Tsai), A11 – ncl. premamillaris dorsalis, A12 – ncl. infundibularis (arcuatus), A13 – area hypothalamica anterior, A14 – area preoptica, A15 – bulbus olfactorius; tálus; (B) – mezoakortikálna dráha; (C) – mezoakortikálna dráha; (D) – tuberoinfundibulárna dráha; (E) – spinálne dráhy

Tabuľka 7.3

Klasifikácia receptorov pre dopamín a mechanizmy transdukcie signálu (upravené podľa [17,40])

Receptorová skupina	Podtyp receptora	Transdukčný mechanizmus			
metabotropné receptory	'D ₁ -like'	D _{1A}	G _s	↑AC ↑cAMP	↑[Ca ²⁺] _i
		D ₅			
	'D ₂ -like'	D ₂	G _{i/o}	↓AC ↓cAMP	↑gK ⁺ ↓[Ca ²⁺] _i
		D _{2S}			↓[Ca ²⁺] _i
		D _{2L}			
		D ₃			
		D ₄			

Vysvetlivky: AC – adenylátcykláza; cAMP – cyklický adenozínmonofosfát

ZÁKLADY FARMAKOKINETIKY A FARMAKODYNAMIKY

s. 107 – 125

Tabuľka 8.2
Genetický polymorfizmus Izoenzýmov cytochrómu P450 (podľa [8])

Rodina	Genetický polymorfizmus/aktivita
CYP 1A2	13 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 23 % Japoncov, ↑ 32 % belochov
CYP 2C9/2C8	5 – 10 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 2 – 6 % belochov, ↓ 5 – 20 % Japoncov, 10 – 20 % Afričanov, 20 % východných Ázijcov
CYP 2C19	3 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 2 – 3 % belochov a Afroameričanov (CYP2C19*2 a CYP2C19*3) ↓ 20 % východných Ázijcov
CYP 2D6	4 % celkovej aktivity v pečeni; ↓ 5 – 14 % belochov, 4 – 50 % iných – Ázijci, po Afroameričania (CYP2D6*3, CYP2D6*4 a CYP2D6*10)
CYP 3A4	neudávaný (60 % metabolickej aktivity v pečeni)

Rámček 8.3

Aplikácia parametra plazmatického (eliminačného) polčasu ($t_{1/2}$)

- Odhad časového intervalu, za aký sa dosiahne **rovnovážna hladina** (steady state; označovaný ako C_{ss}). Pri nezmenenom dávkovaní je táto hodnota približne 4 až 5 násobkom $t_{1/2}$. Tento ukazovateľ je dôležitý na spoľahlivé dosiahnutie **terapeutickej dávky** liečiva, ale aj v prípade potreby **vysadenia** (NÚL, operácia, výmena).
- Má význam pre stanovenie **dávkovacieho režimu**. Dávkovací interval zvolíme s ohľadom na plazmatický polčas tak, aby nedošlo ku **kumulácii** liečiva.
- Pre vybrané lieky je indikované terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM). Sú to lieky s úzkym terapeutickým oknom, s dobre definovaným efektom (terapeutickým alebo toxickým) pri liečivách s veľkými inter alebo intraindividuálnymi rozdielmi v distribúcii alebo v klírense. Z liekov používaných v psychiatrii sú to: lítium, tricyklické antidepresíva, kyselina valproová, klozapín [10,11].

8.1.5 Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM)

Táto metóda je založená na štúdiu, stanovení a interpretácii vzťahov medzi plazmatickou koncentráciou lieku a jeho efektom (terapeutickým, toxickým). Vzťah býva označený ako **terapeutický** (terapeutické rozpätie) alebo **toxikologická** plazmatická koncentrácia.

8.3 Distribúcia liečiv do centrálneho nervového systému

8.5.3 Selektivita a funkčná selektivita

Tabuľka 8.7

Definície funkcie ligandu (liečiva) na receptore (podľa [2, 30])

Aktivita liečiva na receptore	Porovnanie aktivity s naviazaným endogénnym ligandom
agonista	• vyvolá rovnaké alebo väčšie následné zmeny ako endogénny ligand • vyvolá väčšiu následnú zmenu ako samotný receptor v prípade, že receptor nie je obsadený (tzv. konštitutívna alebo prevádzková aktivita receptora) • niektoré liečivá (inhibítory acetylcholinesterázy, monoaminoxidázy) kopírujú efekt agonistov tým, že zabránia biotransformácii endogénneho ligandu a umožnia jeho ďalšie pôsobenie na receptore, i keď samotné sa na receptor neviažu
antagonista (neutrálny)	• väzbou na receptor blokuje možnosť naviazania sa endogénneho ligandu (blokátor), aktivita sa nemení • funguje ako kompetitívny inhibítor tým, že „súťaží“ o väzbu s endogénnym ligandom
parciálny agonista	väzbou na receptor blokuje možnosť naviazania sa endogénnemu ligandu, ale má vlastnú (intrinsickú) aktivitu podobnú ako endogénny ligand, čím zabezpečí v menšej miere intenzity prenos signálu (logicky by sa preto mohol nazývať aj parciálnym antagonistom)
inverzný agonista	vyvolá negatívnu odpoveď receptora, ktorý je v stave konštitutívnej inaktivity
alosterický agonista	spôsobí konformačnú zmenu receptora po naviazaní sa na iné miesto receptora, ako je miesto endogénneho ligandu a aktivuje receptor aj bez prítomnosti endogénneho ligandu
alosterický modulátor (inhibítor alebo aktivátor)	spôsobí konformačnú zmenu receptora po naviazaní sa na iné miesto receptora ako je miesto endogénneho ligandu a vyvolá zmenu aktivity receptora, na ktorom je zároveň naviazaný endogénny ligand (podľa výslednej aktivity nazývané tiež pozitívne a negatívne alosterické modulátory)

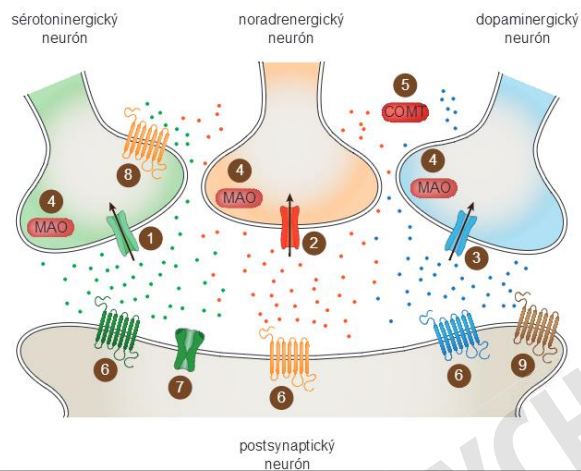
Špeciálna časť

PSYCHOFARMAKOLÓGIA

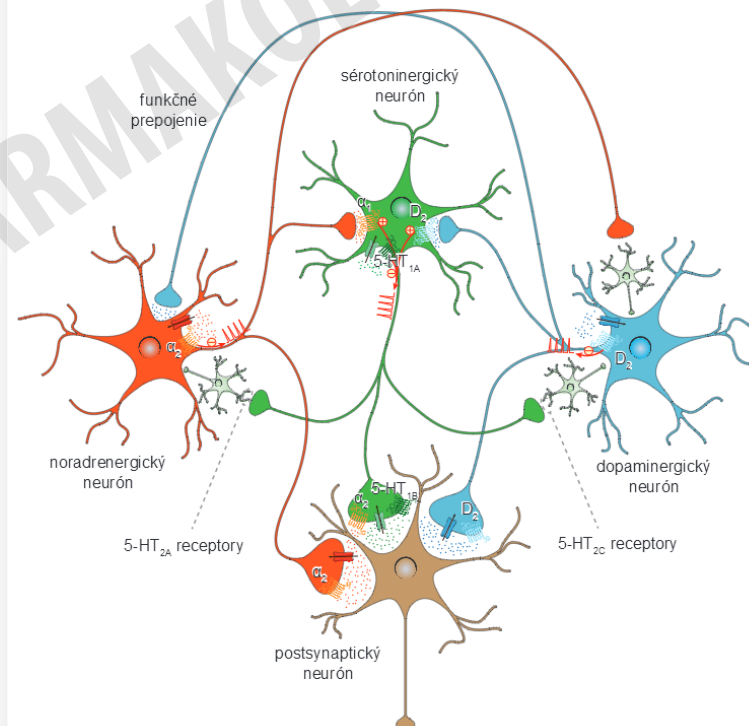
ANTIDEPRESÍVA

s. 126 – 190

Obrázok 9.1
Základné mechanizmy účinku antidepresív (zjednodušené)



Obrázok 9.2
Funkčná konektivita so vzťahom k mechanizmu účinku antidepresív – sieťový efekt (podľa [21])



9.4 Skupinové nežiaduce účinky antidepresív

- 9.4.1 Časté NÚ typu A spojené s monoamínovým pôsobením
- 9.4.2 Sérotonínový syndróm
- 9.4.3 Kardiovaskulárne nežiaduce účinky antidepresív
- 9.4.4 Hyponatrémia a syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
- 9.4.5 Riziko krvácania
- 9.4.6 Prírastok hmotnosti, obezita a metabolický syndróm
- 9.4.7 Prokonvulzívne účinky antidepresív
- 9.4.8 Vplyv antidepresív na spánok
- 9.4.9 Sexuálne dysfunkcie spôsobené antidepresívami
- 9.4.10 Syndróm z vysadenia (vynechania) antidepresív
- 9.4.11 Riziko indukcie (prešmyku do) manickej epizódy
- 9.4.12 Suicidalita
- 9.4.13 Akútna toxicita/ predávkovanie
- 9.4.14 Ďalšie nežiaduce účinky antidepresív

Tabuľka 9.7

Afinity pre monoamínové transportéry (K_d , nM) a vybrané receptory (podľa [105–107])

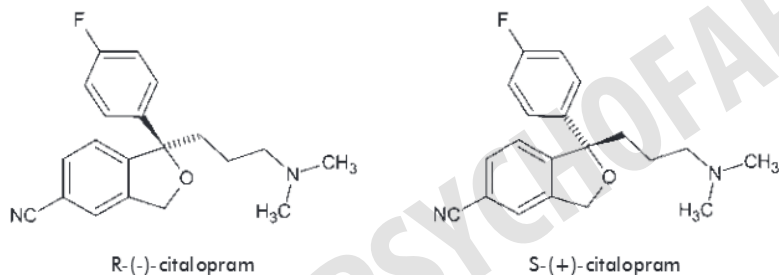
	SERT	NET	DAT	α_1	α_2	H ₁	M ₁	5-HT- _{1A}	5-HT ₂
imipramín	1,4	37,0	8500	90,0	3200	11,0	90,0	5800	150
desipramín	17,6	0,83	3190	130,0	7200	110,0	198,0	6400	350
amitriptylín	4,3	35,0	3250	27,0	940	1,1	18,0	450	18,0
nortriptylín	18,0	4,37	1140	60,0	2500	10,0	150	294	41,0
klomipramín	0,28	38,0	2190	38,0	3200	31,0	37,0	7000	27,0
dosulepín*	8,6	46,0	5310	419,0	12,0	4,0	18,0	4,0	152,0

*afinita k receptorom v K_i podľa [107]

Vysvetlivky: SERT, NET, DAT – transportéry pre sérotonín, noradrenalín a dopamín

Obrázok 9.4

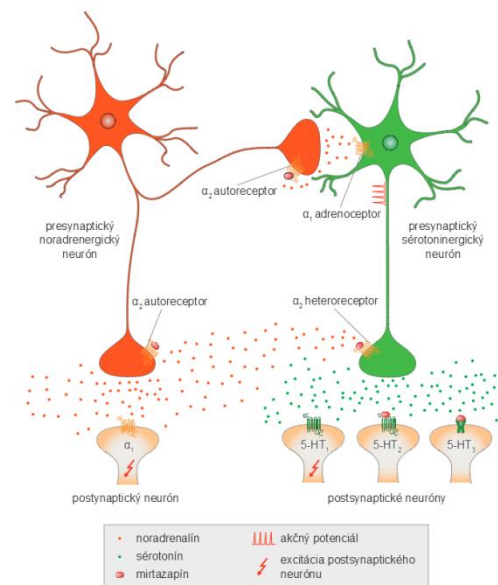
Molekuly pravotočivého (R) a ľavotočivého (S) izoméru citalopramu



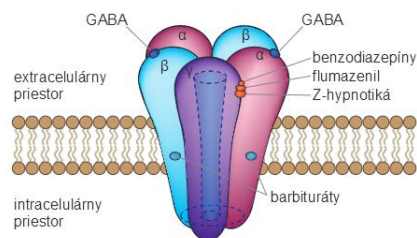
306. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3): 242–252.

Obrázok 9.6

Schematické znázornenie mechanizmu účinku mirtazapínu (podľa [243])



Obrázok 10.1
GABA_A receptor (upravené podľa [3])



Rámček 10.2

Flumazenil – antidotum pri intoxikácii benzodiazepínmi (podľa SPC a [10–13])

Farmakodynamická charakteristika:

Flumazenil je derivátom imidazobenzodiazepínu, pôsobí ako kompetitívny antagonist GABA_A receptorov, najväčšiu afinitu má k α_1 , α_5 a γ_2 podjednotke receptora.

Farmakokinetické parametre (pri intravenóznom podaní):

$t_{max} = 2$ minúty

$t_{1/2} = 1$ hodina

PPB ~ 50 %

metabolizmus – hepatálny (CYP3A4 a následná konjugácia); eliminácia – obličkami

Indikácie, dávkovanie a spôsob použitia:

Hlavnou indikáciou použitia flumazenilu je manažment intoxikácie benzodiazepínmi a Z-hypnotikami a diferenciálna diagnostika pri podozrení na intoxikáciu týmito látkami.

Úvodná odporúčaná dávka flumazenilu je 0,2 mg i.v. Následne je možné dávku zopakovať každé 2 minúty (až do dávky 2 mg), až kým pacient nadobudne dostatočnú úroveň vedomia a stabilného dýchania.

Štandardné podanie je intravenózne (ako bolus alebo v infúzii). Overovali sa a sú opísané aj iné spôsoby podania (intramuskulárne, sublingválne), čo môže byť východiskom v naliehavých situáciách. Klinický účinok trvá 30 – 60 minút. Nakoľko benzodiazepínové agonisty (lieky) vykazujú dlhšie trvanie klinického účinku ako flumazenil, je potrebné monitorovanie pacienta minimálne 12 hodín a podľa potreby opakované podanie flumazenilu. Dávkovanie musí byť opatrné pre riziko indukcie agitovanosti, epileptického záchvatu a srdcových dysrytmí.

Rámček 10.3

Syndróm z vysadenia a syndróm z odňatia (upravené podľa [17,18])

Syndróm z vysadenia (rebound fenomén)

Pacient, ktorý má benzodiazepín predpísaný dlhodobo v určitej dávke na liečbu epilepsie – je od neho „fyziologicky“ dependentný (závislý), nie však pre jeho psychoaktívny účinok, ale ním sprostredkovanú substitúciu relatívne nízkej GABA-ergickej aktivity. Ak liečbu náhle ukončíme, objaví sa epileptický záchvat – syndróm z vysadenia (rebound fenomén) ako predvídateľný znak zhoršenia / nedostatočnej kompenzácie základnej poruchy.

Syndróm z odňatia (abstinenčný syndróm)

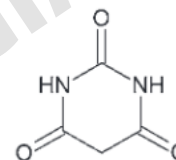
U pacienta, ktorý začal užívať benzodiazepín pre úzkosť, sa symptomatická liečba predlžuje a kvôli príjemným účinkom a rozvíjajúcej sa tolerancii si postupne zvyšuje dávku – ide tu o „patologickú“ addikciu (závislosť) pre psychoaktívne vlastnosti látky. Ak liečbu náhle ukončíme, môže sa objaviť epileptický záchvat – v rámci syndrómu z odňatia (abstinenčného syndrómu) ako znaku závislosti.

10.3.3 Barbituráty

Barbituráty patria k farmakám s pozoruhodnou históriou. Prvý barbiturát (kyselinu barbiturovú – obrázok 10.13) syntetizoval v roku 1864 Adolf von Bayer, keď sa mu podarilo kondenzovať ureu s kyselinou malónovou [159].

Obrázok 10.13

Kyselina barbiturová (malonylurea; 6-hydroxyuracil)



cientov s rozvinutou závislosťou sa zvyšuje riziko incidencie akútnych nežiaducich účinkov a kumuluje sa riziko iných chronických poškodení zdravia [6].

10.2.2 Jednotlivé benzodiazepínové anxiolytiká

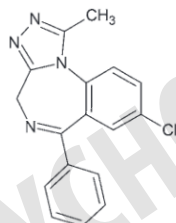
10.2.2.1 Alprazolam

Charakteristika a mechanizmus účinku

Alprazolam (obrázok 10.3) má mechanizmus pôsobenia spoločný s ostatnými benzodiazepínmi. Vykazuje vysokú afinitu ku GABA_A receptorom, vďaka čomu patrí medzi najpotentnejšie benzodiazepínové anxiolytiká s nízkym hypnosedatívnym účinkom [38].

Obrázok 10.3

Štruktúrálny vzorec alprazolamu



Indikácie a dávkovanie, kontraindikácie

Alprazolam má podľa SPC široké spektrum indikácií, ktoré pokrývajú liečbu úzkosti a úzkostných záchvatov rôzneho pô-

Rámček 10.7

Fyziologická regulácia cirkadiánnych rytmov melatonínom (upravené podľa [77,181,182])

Denné svetlo dopadajúce na sieťnicu aktivuje retinohypotalamickú dráhu, ktorá končí v nucleus suprachiasmaticus. Neuróny z tohto jadra následne vysielajú signály do epifyzy, ktoré spôsobia inhibíciu produkcie melatonínu.

Po zotmení prestáva pôsobiť inhibičný vplyv svetla na produkciu melatonínu. Epifyza syntetizuje a vyplavuje melatónin, ktorý následne pôsobí na melatonínové receptory neurónov v mozgu.

Klinickým korelátom pôsobenia melatonínu je indukcia spánku (navodenie pocitu prirodzenej únavy). Jedným z možných neurobiologických vysvetlení tohto javu je, že melatónin má antidopamínové účinky, resp. spôsobuje zníženie vápnikom regulovaného uvoľňovania „aktivačného“ neurotransmiteru dopamínu vo viacerých oblastiach mozgu (hypotalamus, hipokampus, pons, retina).

ANTIMANIKÁ A STABILIZÁTORY NÁLADY

s. 234 – 248

11.2 Lítium

Charakteristika a mechanizmus účinku

Lítium (z gréckeho lithos = kameň) je najmenej reaktívny alkalický kov. Bolo izolované v 19. storočí z alumínosi-

ne objasnený, resp. nie je známe, ktoré zo zmien navodených lítium sú pre terapeutický efekt rozhodujúce. Li^+ môže samo osebe, podobne ako Na^+ , vyvolať akčné potenciály a podobne ako niektoré anti-epileptiká mení napätový gradient na neuronálnej membráne v interakcii s gluta-

Tabuľka 11.1

Stabilizátory nálady – dávkovanie a plazmatické koncentrácie

Liečivo	Denná dávka – liečba epizódy	Denná dávka – profylaktická	Cieľová plazmatická koncentrácia
lítium carbonicum	1 200 – 1 800 mg* titrácia od 2x300 mg**	900 – 1 200 mg	0,8 – 1,2 mmol/l (liečba mánie) 0,6 – 0,8 mmol/l (profylaxia; unipolárna depresia)
karbamazepín	900 – 1 500 mg	400 – 1 500 mg	4 – 12 mg/l (14 – 42 $\mu\text{mol/l}$)
kyselina valproová	900 – 2 000 mg	900 – 2 000 mg	50 – 120 mg/l (350 – 700 $\mu\text{mol/l}$)
lamotrigín	titrácia od 25 mg	100 – 400 mg	–

* v závislosti od plazmatických hladín; ** niektoré zdroje [8] uvádzajú 400 mg/deň

11.3 Valproáty (kyselina valproová, valproát sodný)

Valproát má preukázané teratogénne riziko. Kvôli rizikám pre matku a dieťa vydal výbor PRAC v r. 2014 zvláštne upozornenie o obmedzení predpisovania valproátu dievčatám a ženám. Liečba valproátom je spojená s rizikom vývoja polycystických ovárií. Lekári prepisujúci valproát musia mať k dispozícii edukačné materiály a SPC pre valporáty a musia tieto informácie sprostredkovať pacientkam (ďalšie údaje → kapitola 18).

Tabuľka 12.3
Disociačný čas na D₂ receptore
pre vybrané antipsychotiká
 (podľa [20,21])

Antipsychotikum	Disociačný čas t _{1/2} na receptore
kvetiapín	< 30 s.
klozapín	30 s.
amisulprid	< 60 s.
olanzapín	17 min.
sertindol	49 min.
haloperidol	42 min.
chlórpromazín	36 min.

Tabuľka 12.4
Afinity (K_i) vybraných antipsychotík a ekvivalentné dávky (ED)

Liečivo	K _i (nM) k jednotlivým typom receptorom							Koeficient ekvivalencie (KE)	
	D ₂	5-HT _{2A}	pomer 5HT _{2A} /D ₂	5-HT _{2C}	α ₁	H ₁	M ₃	KE k OLA	KE ku CHLPZ
flufenazín	0,6	80	133	658	9	67	> 10 000	1,67	50
azenapín	1,2	0,07	0,05	0,034	1,2	1	x	x	x
amisulprid	1,3	2 000	1 538	> 10 000	7 100	> 10 000	> 10 000	0,029	0,86
risperidón	1,65	0,55	0,33	33	4,5	27	> 10 000	3,33	100
lurasidón	1,68	2,03	1,2	10,8	47,9	> 1 000**	> 1 000**	x	x
aripiprazol	2,3	4,6	2	181	25	23	4677	0,67	20
haloperidol	2,4	50	20	4475	12	4160	> 10 000	2	60
ziprasidón	4,6	1,4	0,3	4,1	18	130	> 10 000	0,125	3,75
paliperidón	4,8	1	0,2	59	2,5	32	> 10 000	2,22	66,7
chlórpromazín	6,7	12	1,8	6,1	0,3	0,18	97	0,033	1
sertindol	7	0,35	0,05	0,7	3,9	130	> 10 000	1	30
sulpirid	8,6	> 10 000	~ 1 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	0,025	0,75
loxapín	22	4	0,18	17	28	2,8	390	0,33	10
olanzapín	31	3,5	0,11	14	109	0,65	51	1	30
tiaprid*	111,3	x	x	x	x	x	x	x	x
klozapín	187	130	0,07	6,1	1,6	0,23	20	0,05	1,5
kvetiapín	700	96	0,13	1184	22	2,2	1942	0,027	0,8

Komentár: Liečivá sú zoradené podľa afinity k D₂ receptoru od najvyššej po najnižšiu. Hodnoty, pokiaľ nie je ďalej inak špecifikované, prevzaté z Horáček J a kol. (2006)[55]; hodnoty pre sulpirid podľa [19]; hodnoty pre azenapín podľa [56]; hodnoty pre paliperidón podľa [57]; koeficienty ekvivalencie k olanzapínu (OLA) a chlórpromazínu (CHLPZ) podľa [58]; * hodnoty podľa databázy PDSP (<https://pdspdb.unc.edu/pdspWeb/>, prístup 9. 1. 2016); ** konštanta IC₅₀; X – nezistené údaje

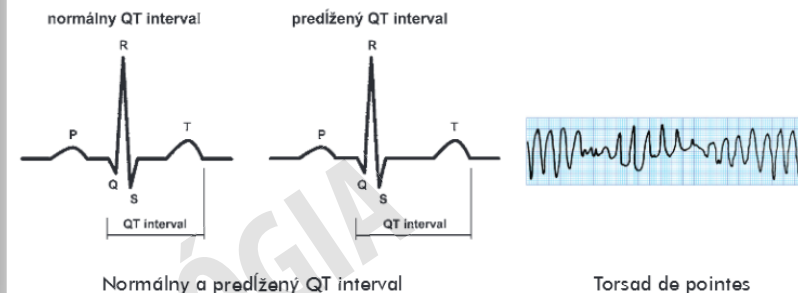
Rámček 12.6

Diagnostické kritériá pre MNS (upravené podľa [84])

- podávanie antagonistov dopamínových receptorov v období 72 hod. pred rozvojom príznakov (pri depotných antipsychotikách aj dlhšie) alebo vysadenie dopamínových agonistov
- hypertermia $> 38^{\circ}\text{C}$ stanovená aspoň dvoma meraniami
- svalová rigidita v najťažších prípadoch charakteru „olovenej trubice“
- kvalitatívne alebo kvantitatívne poruchy vedomia
- zvýšené plazmatických hladín CK viac ako štvornásobne
- tachykardia – zvýšenie frekvencie o viac ako 25 %
- zvýšenie systolického TK o viac ako 25 %
- kolísanie krvného tlaku o ≥ 20 mm Hg (diastolický tlak) alebo o ≥ 25 mm Hg (systolický tlak) v priebehu 24 hodín
- tachypnoe – zvýšenie frekvencie o ≥ 50 % oproti pôvodnému stavu
- vylúčenie iných príčin

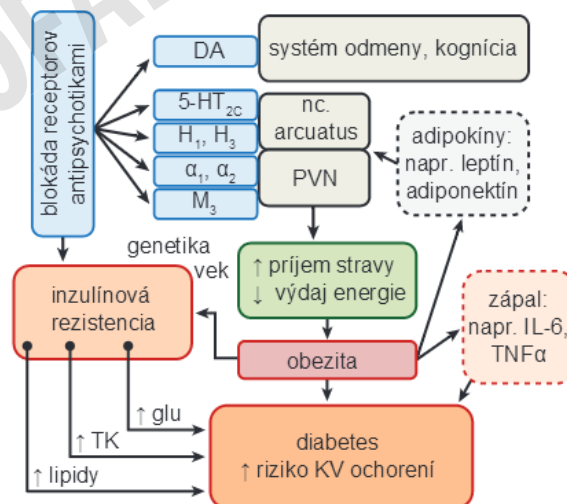
Obrázok 12.3

Obráz predĺženého QT intervalu a arytmie typu Torsad de pointes na EKG (podľa [91])



Obrázok 12.4

Model mechanizmov podieľajúcich sa na rozvoji obezity a metabolického syndrómu



PVN – nc. periventricularis, IL – interleukín; TNF – tumor nekrotizujúci faktor

Tabuľka 12.12**Postupy pri liečbe klopazínom v závislosti od hodnôt LKC a APN**

Liečba sa môže začať, pokiaľ boli hodnoty najviac 10 dní pred začatím liečby:
 LKC $\geq 3,5 \times 10^9/l$ a APN $\geq 2,0 \times 10^9/l$

Prvých 18 týždňov liečby kontrola LKC a APN najmenej 1-krát za týždeň.

Pri hodnotách	LKC $3,5 \times 10^9/l$ až $3,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN $2,0 \times 10^9/l$ až $1,5 \times 10^9/l$	DKO aspoň 2-krát týždenne
---------------	--	------------------------------

V ďalšom pokračovaní liečby kontrola LKC a APN najmenej 1-krát za mesiac.

Pri hodnotách	LKC $3,0 \times 10^9/l$ až $2,5 \times 10^9/l$ a/alebo APN $1,5 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$	DKO aspoň 2-krát týždenne
---------------	--	------------------------------

Pri výraznom znížení oproti východiskovej hodnote definovanom ako:	jednorazový pokles LKC o $3,0 \times 10^9/l$ alebo viac a/alebo kumulatívny pokles LKC o $3,0 \times 10^9/l$ v priebehu troch týždňov	vyšetrenie DKO
--	---	----------------

Liečba klopazínom sa musí okamžite ukončiť, ak:

	je počet LKC je nižší ako $3,0 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,5 \times 10^9/l$ počas prvých 18 týždňov liečby	denné kontroly DKO
	je počet LKC je nižší ako $2,5 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,0 \times 10^9/l$ po prvých 18 týždňoch liečby.	

Ak je počet LKC pod $2,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN pod $1,0 \times 10^9/l$, po vysadení klopazínu, liečbu tohto stavu musí viesť skúsený hematológ so zväznením podávania G-CSF.

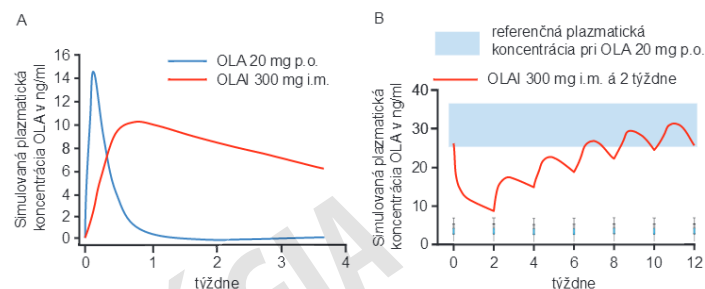
Vysvetlivky: LKC – leukocyty; APN – absolútny počet neutrofilov; DKO – diferenciálny krvný obraz; C-CSF – faktor stimulujúci kolónie granulocytov

Rámček 12.17**„Aktivačný“ syndróm pri ziprasidóne**

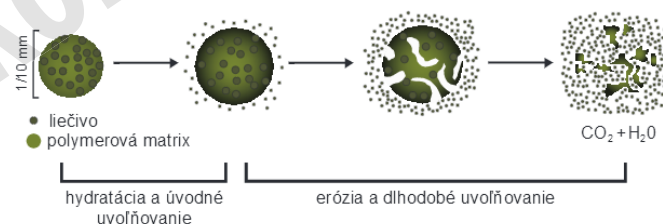
Aktivačný syndróm bol opísaný pri nízkych dávkach ziprasidónu na začiatku liečby. Je prítomná insomniá, úzkosť, zvýšená psychomotorika, pripomína hypomanický syndróm. Dávky ziprasidónu sa môžu zvyšovať rýchlo – v priebehu troch dní, čo môže rozvoju aktivačného syndrómu zamedziť. Vyššie dávky ziprasidónu od začiatku liečby viedli k vyššiemu podielu pacientov, ktorí sa na liečbe udržali.

Obrázok 12.9

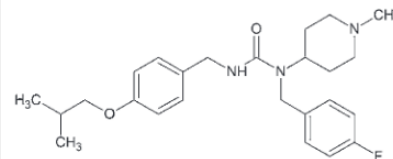
Plazmatické hladiny p.o. a depotného olanzapínu (podľa [281])

**Obrázok 12.12**

Dlhodobé uvoľňovanie risperidónu z polymérových mikrosfér

**12.5.2.21 Kariprazín****12.5.2.23 Pimavanserín****Obrázok 12.16**

Pimavanserín



12.6 Depotné antipsychotiká – prehľad

Tabuľka 12.17

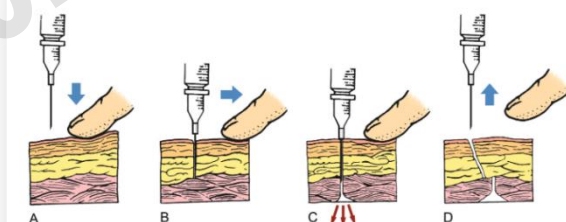
Depotné antipsychotiká – základné charakteristiky (podľa SPC, [208])

Liek	Balenie/sila	Dávka/interval	Miesto podania	$t_{\max}$ (dni)	$t_{1/2}$ (dni)
flufenazín dekanóát	amp. 25 mg/1 ml	25 – 100 mg/ 4 – 6 týž.	GLT	1 – 2	7 – 10
haloperidol dekanóát	amp. 50 mg/1 ml	50 – 300 mg/ 4 týž.	GLT	3 – 9	21
flupentixol dekanóát	amp. 20 mg/1 ml	20 – 40 mg/ 2 – 4 týž.	GLT	3 – 9	21
zukupentixol dekanóát	amp. 200 mg/1 ml	200 – 400 mg/ 2 – 4 týž.	GLT	3 – 7	21
risperidón mikrosféry	liekovka/prášok 25 mg; 37,5 mg; 50 mg	25 – 50 mg/ 2 týž.	GLT/DELT	terapeutická hladina od 21. dňa, subterapeutické hladiny od 7. týž.	
paliperidón palmitát PP1M	striekačka 1 ml 50 mg; 75 mg; 100 mg; 50 mg	25 – 150 mg/ 4 týž.; odp. dávka 75 mg	DELT/GLT	13	25 – 49
paliperidón palmitát PP3M	striekačka 175 mg; 263 mg; 350 mg; 525 mg	dávka odvodená od predošlej dávky PP1M	DELT/GLT	30 – 33	90 – 120
olanzapín pamoát	liekovka/prášok 210 mg; 300 mg; 405 mg	150 mg; 210 mg; 300 mg/2 týž.; 300 mg; 405 mg/4 týž.*	GLT	2 – 4	14 – 28
aripiprazol	liekovka/prášok 300 mg; 400 mg	odp. dávka 400 mg/4 týž.	GLT/DELT	4 – 7	30 – 40

Vysvetlivky: PP1M1 – paliperidón palmitát pre jednosesačný interval; PP3M – paliperidón palmitát pre 3-mesačný interval; * – rozličný objem suspenzie pre jednotlivé dávky

Obrázok 12.17

„Z technika“ podávania depotných antipsychotík



- A – stlačenie kože, vytvorenie kožnej riazky
B, C – napnutie kože v mieste vpichu, pomalé vytlačenie lieku (1 ml/10 sekúnd) zo striekačky
D – uvoľnením kože po vytiahnutí ihly sa preruší injekčný kanál a zabráni sa spätnému prieniku lieku do podkožia

462. Amann LC, Gandal MJ, Lin R, Liang Y, Siegel SJ. In Vitro–In Vivo Correlations of Scalable PLGA-Risperidone Implants for the Treatment of Schizophrenia. Pharm Res. 2010;27(8): 1730–1737.

ANTIPARKINSONIKÁ

s. 358 – 390

kladaného hlavného mechanizmu účinku sa rozdeľujú na anticholinergiká a dopaminergné látky (tabuľka 13.1).

13.2 Anticholinergiká

z tejto skupiny dostupný len biperidén.

13.2.1 Biperidén

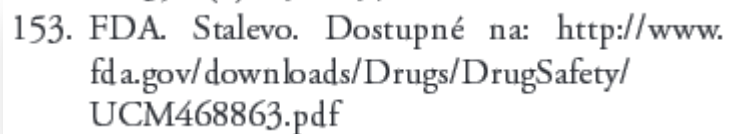
Charakteristika a mechanizmus účinku

Biperidén (obrázok 13.1) je analóg tri-

Tabuľka 13.1
Antiparkinsoniká dostupné v SR a ich delenie

Skupina	Podskupina	ATC kód	Účinná látka
Dopaminergné látky	Anticholinergiká	N04AA02	biperidén
	DOPA a DOPA deriváty	N04B02	levodopa
	adamantanové deriváty	N04BB01	amantadín
	dopamínové agonisty	N04BC04	ropinirol
		N04BC05	pramipexol
		N04BC07	apomorfín
		N04BC09	rotigotín
	inhibítory monoaminoxidázy	N04BD01	selegilín
		N04BD02	rasagilín
	iné dopaminergné látky	N04BX01	tolkapón
		N04BX02	entakapón

Syntéza dopamínu (DA) z levodopy (l-dopa) a jeho metabolizmus



Tabuľka 14.1
Prehľad neuroprotektívnych látok

Skupina/podskupiny			Liečivá
kognitíva	inhibítory cholínerast		donepezil, rivastigmín, galantamín
	antagonisty MND A receptorov		memantín
ostatné	nootropiká		piracetam, pyritinol, ginkgo biloba, vinpocetín
	antioxidanty		selegilín, tokoferol a ďalšie
	centrálne vazodilatancia	ergotové deriváty	kodergocín, nicergolín
		xantínové preparáty	pentoxifylín

14.2.1.3 *Ginkgo biloba*

14.2.2.2 *Vitamín E – tokoferol*

14.2.3 *Centrálne vazodilatancia*

Najčastejšie a najvýznamnejšie uplatnenie stimulancií v psychiatrii spočíva v liečbe ADHD. Informácie o tejto problematike, o u nás registrovanom stimulanciu metylfenidáte a ďalších liečivách z tejto skupiny, sú spracované v kapitole 17. Jediným registrovaným stimulanciom s inou indikáciou ako ADHD je modafinil.

15.1 Modafinil

šie, v podstate na hypersomniu akéhokoľvek typu a etiológie. To sa zmenilo na základe upozornenia EMA a FDA na nežiaduce účinky (pozri nižšie). V USA registrovaný R-enantiomér modafinilu armodafinil je indikovaný aj pre dennú ospalosť pri sleep apnoe syndróme a pri zmennej nočnej práci [2].

Potenciál stimulačného účinku modafinilu na zlepšenie psychopatologických

LIEČIVÁ POUŽÍVANÉ V LIEČBE ZÁVISLOSTÍ (ANTIADIKTÍVA)

s. 418 – 466

Tabuľka 16.3
Afinita (K_i) vybraných opioídrov k opioídnym receptorom [nM] a ich aktivita (podľa [10–12])

Opioídrov	δ		κ		μ	
	afinita	aktivita	afinita	aktivita	afinita	aktivita
buprenorfín	3,70	–	0,71	–	0,85	±
kodeín	> 10000	?	> 10000	?	152	+
metadón	1000	+	15,8	+	3,47	+
morfín	125	+	26,9	±	2,16	+
nalmefén	11,5	±	0,48	–	0,55	–
naloxón	56,9	–	21,0	–	2,52	–
naltrexón	26,6	–	1,75	–	0,39	–

Vysvetlivky: + agonista; – antagonist; ± parciálny agonista

Rámček 16.2

Naloxón – antidotum pri intoxikácii opioídmami (podľa SPC a [18,19])

Farmakodynamická charakteristika:

Naloxón je derivátom morfinu, je lipofilný, pôsobí ako antagonist opioídných receptorov a najväčšiu afinitu má k μ- podtypu receptorov.

Farmakokinetické parametre (pri intravenóznom podaní):

T_{max} = 2 minúty; T_{1/2} = 1 hodina; väzba na proteíny plazmy < 25 %; metabolizmus – hepatálny (najmä konjugácia, menej CYP3A4 a CYP2C8); eliminácia – obličkami

Indikácie, dávkovanie a spôsob použitia:

Hlavnou indikáciou použitia naloxónu je manažment intoxikácie opioídmami a diferenciálna diagnostika pri podozrení na intoxikáciu opioídmami.

Úvodná dávka – 0,4 mg i.v. naloxón hydrochloridu. Následne je možné dávku zopakovať každé 2 – 3 minúty (až do dávky 10 mg), až kým pacient nadobudne dostatočnú úroveň vedomia a stabilného dýchania.

Štandardné podanie je intravenózne, možné je aj intramuskulárne alebo subkutánne podanie (pomalšia farmakokinetika). Klinický účinok trvá 30 – 60 minút. Nakoľko opioídné agonisty vykazujú dlhšie trvanie klinického účinku ako naloxón, je potrebné monitorovanie pacienta minimálne 24 hodín a podľa potreby opakované podanie naloxónu.

Prehľad klinického využitia antiadiktív a potenciálneho využitia farmák z iných skupín s antiadiktívnym účinkom

Cieľ	Farmakum	Predmet závislosti					
		opioídy	alkohol	benzodiazepíny	tabak (nikotín)	kokaín/amfetamíny	hráčstvo
opioídné receptory	buprenorfín	+++				±	
	metadón	+++					
	morfín	+					
	nalmefén		+++			±	+
	naltrexón	++	+++		±*		±*
GABA a glutamátové receptory	akamprosát		+++				
	baklofén		+				
	gabapentín		+				
	pregabalín		+				
	topiramát		+			±	
	N-acetylcysteín				+	+	±
nikotínové receptory	nikotín				+++		
	vareniklín				+++		
	cytízín				+		
podmienkovanie	disulfiram		++			+	
	metronidazol		+				
iný	ondansetrón		+			±	
	klonidín				±	±	
	SSRI		±				
	bupropión				++		±*
	nortriptylín				+		
	mirtazapín		±	±			
	trazodón		±	±			
	kvetiapín		±			±	
	olanzapín		±			±	
	tiaprid		±				

Vysvetlivky: +++ registrované v SR ako antiadiktívum; ++ registrované v iných krajinách ako antiadiktívum; + neregistrované ako antiadiktívum, ale s dôkazmi o účinnosti; ± neregistrované ako antiadiktívum, s dostupnými ale nedostatočnými alebo inkonzistentnými údajmi o účinnosti; * kombinácia naltrexón + bupropión

Tabuľka 16.5**Základné charakteristiky rôznych foriem NRT (podľa SPC a [195,199–201])**

Forma	Obsah nikotínu	Spôsob a dĺžka aplikácie	Množstvo uvoľneného nikotínu počas aplikácie	$t_{\max}$	F_{abs} [%]
žuvačka	2 – 4 mg / kus	žuvanie 30 minút	1,4 – 3 mg	30 min	~ 70
náplast'	16 – 39 mg / náplast'	transdermálne 16 hodín	10 – 25 mg	9 hod	~ 75
sprej	150 mg / zásobník	perorálne sekundy	1 mg	13 min	~ 70
inhalátor	10 mg / zásobník	inhalovanie 20 minút	4 mg	30 min	~ 55
e-cigareta	1 – 20 mg / zásobník	inhalovanie 5 minút	0,05 – 1 mg	5 min	~ 80

Vysvetlivky: F_{abs} – absolútna perorálna biologická dostupnosť; $t_{\max}$ – čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie.

16.8 Antidepresíva s antiadiktívnym účinkom

16.9 Antipsychotiká s antiadiktívnym účinkom

326. Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, de Groot M, Kienast T, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(7): 395–401.

LIEČBA PSYCHOFARMAKAMI V DETSKOM A ADOLESCENTOM VEKU

s. 467 – 520

17.1 História a súčasnosť pediatrickej psychofarmakológie

História detskej psychofarmakológie začala v r. 1937 publikáciou Charlesa Bradleyho o paradoxnom účinku amfetamínu (benzedrínu) na behaviorálne a emočné poruchy u hyperaktívnych detí v predadolescentnom veku [1]. V tom istom roku Molitch a Eccles publikovali prvú placebo kontrolovanú štúdiu v pedopsychiatrii s benzedrínom podávaným chlapcom s juvenilnou delikvenciou [2]. Boli to priekopnícke práce v období, kedy v psychiatrii prevládala ako základná metóda psychoanalýza. Odvtedy výskum v pediatrickej psychofarmakológii dlhšie obdobie stagnoval.

17.2 Špecifiká psychofarmakoterapie detí a adolescentov

Odlišnosti farmakoterapie vo všeobecnosti, a tak aj psychofarmakoterapie detí od dospelých, vyplývajú z viacerých faktorov (rámček 17.1).

Deti a adolescenti reagujú na psychofarmaká odlišným spôsobom ako dospelí pacienti. Tieto odlišnosti možno vysvetliť rozdielmi vo **farmakokinetike a farmakodynamike** a sú východiskom pre adekvátnu farmakoterapeutickú stratégiu.

17.3 Psychofarmaká v liečbe ADHD/hyperkinetickej poruchy

17.3.1 Psychostimulanciá

17.3.3 Atomoxetín

17.3.4.2 Guanfacín

Charakteristika a mechanizmus účinku

Guanfacín (obrázok 17.4) má podobné účinky ako klonidín, je však menej sedatívny [100]. Odlišnosti sú spôsobené jeho vyššou selektivitou a agonizmom na α_{2A} receptoroch, afinita k tomuto subtypu receptorov je 15 až 20-krát vyššia ako k subtypu α_{2B} alebo α_{2C} receptorom. Gu-

17.4 Antidepresíva v pedopsychiatrii

17.4.1 Antidepresíva a zvýšenie rizika pre suicidálne konanie

Rámček 17.3

Upozornenie o suicidálnom riziku platné pre jednotlivé antidepresíva uvedené v ďalšom texte

Ak sa zaháji liečba u adolescentov alebo detí, treba častejšie sledovať výskyt suicidálnych myšlienok. Samovražedné správanie, hostilita, agresia, neobvyklé správanie a hnev boli v klinických štúdiách častejšie pozorované u detí a adolescentov liečených antidepresívami než u pacientov, ktorí boli liečení placebom.

17.5 Antipsychotiká v pedopsychiatrii

Antipsychotiká sú skupinou psychofarmák, s ktorou sú najdlhšie a najbohatšie skúsenosti v pedopsychiatrii. Začali

17.5.1 Účinnosť antipsychotík u detí a adolescentov

17.5.1.1 Schizofrénia so skorým začiatkom

17.6 Stabilizátory nálady v pedopsychiatrii

17.7 Anxiolytiká

17.8 Hypnotiká

378. Ghaleiha A, Ghyasvand M, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Yadegari N, Tabrizi M, et al. Galantamine efficacy and tolerability as an augmentative therapy in autistic children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* (Oxford). 2014;28(7): 677–685.

17.9 Fytofarmaká

Registrovaný rastlinný liek v skupine NO5C Persen je kombinovaný extrakt z koreňa valeriány lekárskej, listu medovky lekárskej, z listu mäty piepornej. Má schválenú indikáciu na zmiernenie ľahkých prechodných foriem nervového napätia ako denné sedatívum pri psychickej záťaži, nepokoji, podráždenosti a dočasných ťažkostiach so zaspávaním u detí a adolescentov od 12 rokov. Používanie tohto lieku u detí mladších ako 12 rokov sa neodporúča z dôvodu chýbajúcich skúseností.

17.10 Nootropiká a kognitíva

LIEČBA PSYCHOFARMAKAMI V GRAVIDITE A PRI LAKTÁCII

s. 521 – 530

Rámček 18.1

Odporúčania na manažment depresie pri plánovanej/neplánovanej gravidite

- V prípade remisie depresívnej poruchy bez rizikových príznakov (psychotických, suicidálnych) postupné vysadenie psychofarmák minimálne 6 mesiacov pred plánovanou graviditou.
- Monitorovanie symptómov rekurencie afektívnej poruchy. Informovať pôrodníka a neonatológa o užívaní medikácii. Tehotenstvo monitorovať ako rizikové.
- Aplikovať nefarmakologickú liečbu (v prípade potreby): psychoterapia, fototerapia.
- Indikáciou na začatie/pokračovanie farmakoterapie je rýchly vznik a/alebo závažné príznaky depresie v anamnéze a/alebo depresia pri bipolárnej afektívnej poruche.
- Pri výbere lieku zohľadniť pomer riziko/prínos. To môže byť odlišné v rôznych štádiách gravidity. Adekvátne informovanie pacientky (dokumentovaný informovaný súhlas).
- V prípade depresie so závažným rizikom je indikovaná EKT ako liečba prvého výberu v podmienkach hospitalizácie [19], monitorovanie plodu v spolupráci s gynekológom a anesteziológom.
- Pred pôrodom postupné zníženie antidepresív. Po pôrode postupné nasadenie pôvodnej farmakoterapie.
- Veľmi kriticky zvažovať zastavenie laktácie – môže to predstavovať väčšiu psychologickú záťaž a udržiavací faktor pretrvávania epizódy.

PSYCHOFARMAKOTERAPIA PACIENTOV VYŠŠIEHO VEKU

s. 531 – 549

Rámček 19.1

Hlavné zásady psychofarmakoterapie pacientov vyššieho veku

- „start low and go slow“ – začať nízkou dávkou a len pomaly ju zvyšovať
- všeobecne používať menšie dávky liekov ako u mladších pacientov (priemerne tretina až polovica dávky mladšieho dospelého)
- vyhýbať sa výrazne sedatívnym liekom a liekom s nežiaducimi účinkami najmä anticholinergickými, alfa-adrenergickými, antihistamínovými a antidopaminergickými
- preferovať monoterapiu čo najdlhšie
- čakať na terapeutický efekt priemerne dlhšie ako u mladších dospelých
- pri zmene liečby robiť naraz len jeden krok
- dbať na užívateľský komfort – preferovať lieky podávané v jednej dennej dávke a v najlepšie tolerovanej liekovej forme

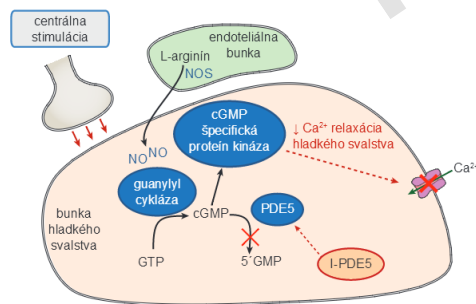
20.1 Farmakologická liečba zníženej sexuálnej túžby, záujmu a vzrušenia u mužov

20.2 Farmakologická liečba erektilnej dysfunkcie

20.2.1.2 Intrakavernózna injekčná liečba

Na intrakavernóznou injekčnú liečbu ED sa používa prostaglandín E1 (PGE1) samostatne alebo v kombinácii. V kombináciách sa využívajú látky s rôznym mechanizmom účinku, ako je fentolamín, vazointestinálny polypeptid, papaverín, linsidomín a iné, no len alprostadil je schválený a odporučený pre druhú líniu liečby ED [31,32,56,58].

Obrázok 20.2
Fyziológia erekcie a mechanizmus pôsobenia I-PDE5 (upravené podľa [30])



Tabuľka 20.1
Pomerná selektivita vybraných PDE5 inhibítorov k izoformám PDE (podľa [37])

Izoenzým PDE	Liečivo			
	avanafil	sildenafil	vardenafil	tadalafil
PDE1	> 10,192	375	1 012	10,500
PDE2	9 808	39,375	273,810	> 25,000
PDE3	> 19,231	16,250	26,190	> 25,000
PDE4	1 096	3 125	14,286	14,750
PDE5	1	1	1	1
PDE6	121	16	21	550
PDE7	5192	13,750	17,857	> 25,000
PDE8	2308	> 62,500	1,000,000	> 25,000
PDE9	> 19,231	2 250	16,667	> 25,000
PDE10	1 192	3 375	17,857	8 750
PDE11	> 19,231	4 875	5 952	25

20.3 Farmakoterapia ejakulatórnych dysfunkcií u mužov

20.4 Farmakologická liečba zníženej sexuálnej túžby u žien

Ženské sexuálne dysfunkcie sú multi-kauzálny a multidimenzionálny problém.

rická FDA registrovala prvé liečivo v indikácii zníženej sexuálnej túžby u žien – flibanserín.

20.4.1 Flibanserín

Charakteristika a mechanizmus účinku

20.5 Liečba porúch sexuálneho zamerania

Tabuľka 20.4 Odporúčené postupy pri liečbe parafílií podľa The World Federation of Societies of Biological Psychiatry [108]		
Úroveň	Opis	Opatrenia
1. úroveň	fantázie, kompulzie, bez vplyvu na sexuálnu aktivitu	kognitívno-behaviorálna psychoterapia
2. úroveň	mierny prípady „hands-off“ bez násilného alebo pedofilného správania	SSRI vo vysokých dávkach (podobné ako pri liečbe OCD)
3. úroveň	častočný vplyv na sexuálne aktivity, nukušania na konanie, nesadistickí „hands-on“ parafílii	ak neúčinkujú SSRI, pridať antiandrogény – cyproterón acetát 50 – 100 mg/deň
4. úroveň	stredné až vysoké riziko sexuálneho násillia	cyproterón acetát p.o. 200 – 300 mg/deň alebo 200 – 400 mg i.m. týždenne alebo 1 x za 2 týždne
5. úroveň	nespolupracujúci jedinec s dominujúcou parafíliou zameranou sexualitou, prítomné sadistické fantázie/konanie a fyzické násillie	GnRH agonisty, napr. triptorelín alebo leuprolid acetát (3 mg mesačne, alebo 11,25 mg po troch mesiacoch)
6. úroveň	„katastrofické prípady“	GnRH agonista spolu s cyproterón acetátom v dávke 50 – 200 mg denne per os, alebo 200 – 400 mg muskulárne týždenne, prípadne 1 x za 14 dní; prípadne medoxprogesteron acetát 300 – 500 mg muskulárne/týždeň, taktiež môže byť pridaný SSRI

RASTLINNÉ LIEČIVÁ A VÝŽIVOVÉ DOPLNKY S PSYCHOTROPNÝM ÚČINKOM

s. 580 – 613

21.1 Historické a legislatívne aspekty

21.2.3.1 Rastlinné liečivá s „adaptogénnym“ účinkom

21.3.4 Rastliny ľudového liečiteľstva používané pri nespavosti

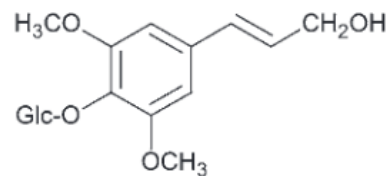
21.3.5 Rastliny ľudového liečiteľstva používané pri odvykaní od alkoholu

Všehojovec

V oficiálnej terapii sa používajú prípravky z usušených celých alebo narezaných podzemných orgánov rastliny všehojovec štetinatý (*Eleutherococci radix*). Pre adaptogénny účinok je dôležitá prítomnosť troch skupín obsahových látok:

- fenyylpropanoidy: eleuterozid B (obrázok 21.13), koniferylaldehyd a jeho glukozid, sinapylalkohol
- lignány: eleuterozidy B₄, D, E (obrázok 21.14) a E₁
- triterpénové saponíny: eleuterozidy I, J, K (obrázok 21.15), L a M.

Obrázok 21.13
Eleuterozid B

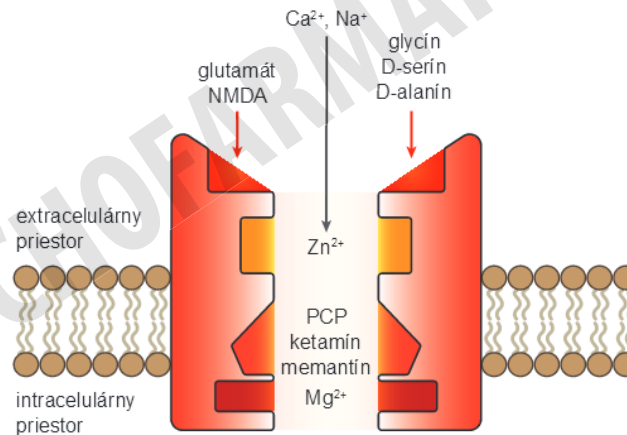


SÚČASNÉ SMERY VO VÝVOJI PSYCHOFARMÁK

s. 614 – 632

Obr. 22.1

NMDA receptor a jeho ovplyvnenie psychofarmakami (podľa [75])



Komentár: V mieste väzbového miesta pre fencyklidín (PCP) účinkujú memantín, ketamín a lanicemín. Glycín, D-serín a D-alanín pôsobia v mieste väzby N-metyl-D-aspartátu (NMDA).

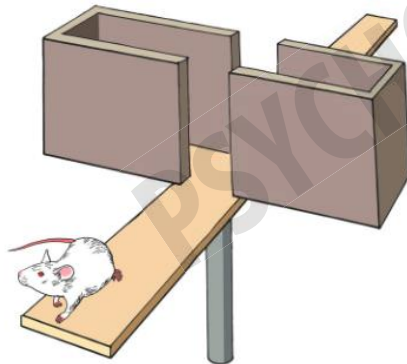
ANIMÁLNE MODELY VO VÝSKUME PSYCHOFARMÁK

s. 633 – 645

23.2 Animálne modely anxiety podobného správania

Obrázok 23.1

Test vyvýšeného bludiska v tvare plus



23.3 Animálne modely depresii podobného správania

23.4 Animálne modely schizofrénie

23.5 Animálne modely závislostí

PREHĽAD REGISTROVANÝCH LIEČIV

s. 646 – 655

Liečivo	Forma	Dávky	Liek
agomelatín	tbl/cps	25 (mg/kus)	Thymanax, Valdoxan
akamprosát vápenatý	tbl/cps	333 (mg/kus)	A* Mylan, Campral
alfuzosín	tbl/cps	5; 10 (mg/kus)	A* Mylan, A* Sandoz, Xatral
alprazolam	tbl/cps	0,25; 0,5; 1; 2; 3 (mg/kus)	Frontin, Helex, Neurol, Xanax

REGISTER LIEČIV, ÚČINNÝCH LÁTOK A RASTLÍN

s. 658 – 666

D

daidzín, daidzeín 597
d-amfetamín → dextroamfetamín
dantrolen 267
dapoxetín 550, 563-565, 648
Dartal 25
D-cycloserín 624
delirogény 32
desipramín (desimipramín) 135, 145-
147, 161, 164, 165,
desmetylamitriptylín → nortriptylín
desmetylimipramín → desipramín
desvenlafaxín 141, 160, 162, 163, 487
dextroamfetamín 472
dextrometorfán 49, 119, 135, 626
dezmetoxyyangonín 603, 604
diazepam 27, 28, 34, 58, 60, 108, 109,
111, 118, 119, 191, 193, 197, 198, 201,
202, 204, 205, 212, 221, 417, 420, 499,
522, 527, 536, 539, 648

knihu s môžete objednať na:

www.odborneknihy.sk