

MUNI
MED

PSYCHOFARMAKA

Mgr.Petra Amchová, Ph.D.

Psychofarmakon

- léčivo, jehož hlavním očekávaným účinkem je změna psychického stavu (strach, nálada, úroveň bdění)

NEUROTRANSMITERY

„Klasické“ –malé molekuly

a) Aminy

- katecholaminy (**dopamin, noradrenalin**)
- indolaminy (**serotonin, melatonin**)
- acetylcholin**

b) Aminokyseliny (**glutamát, glycin, GABA**)

Peptidy –„neurohormony“ –nejedná se o pravé neurotransmitery –jsou unášeny krví (vasopresin, somatostatin)

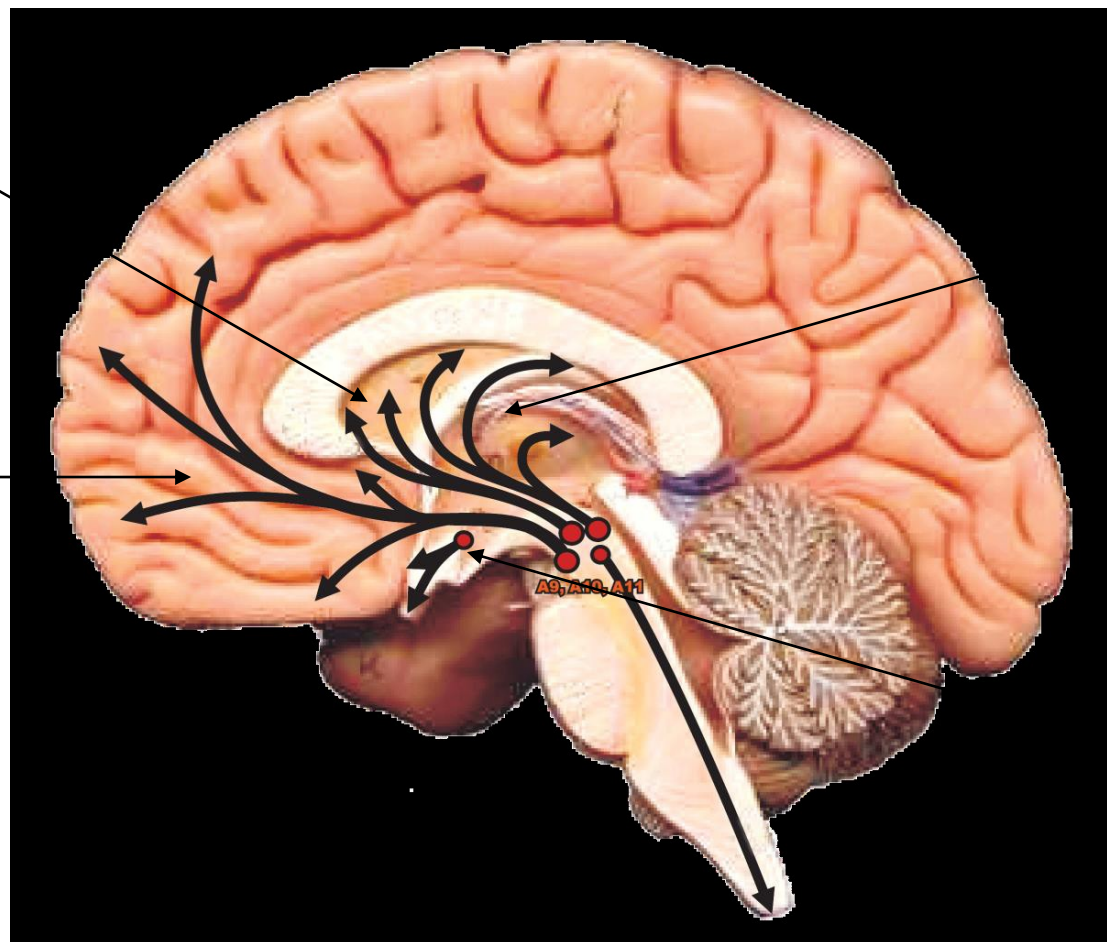
DOPAMINERGNI DRÁHY

Mezolimbická

Hyperaktivita:
pozitivní příznaky

Mezokortikální

Hypoaktivita:
negativní, kognice



Nigrostriatální

Blokáda: EPS

Tuberoinfundibulární

Blokáda: hyperprolaktémie

Klasifikace psychotropních látek dle Lehmana

afektivita

↑ **antidepresiva, anxiolytika**

↓ **dysforika/antimanika**

vigilita

↑ **psychostimulancia/nootropika**

↓ **hypnotika/sedativa**

psychické integrace

↑ **neuroleptika**

↓ **halucinogeny/psychodysleptika/delirogeny**

paměť a kognice

↑ **kognitiva/nootropika**

↓ **anticholinergika, neurotoxiny, amnestika**

Klasifikace psychotropních látek dle ATC klasifikace

N*Nervový systém

N01*Anestetika

N02*Analgetika

N03*Antiepileptika

N04*Antiparkinsonika

N05*Psycholeptika

N05A*Antipsychotika, neuroleptika

N05B*Anxiolytika

N05C*Hypnotika a sedativa

N06*Psychoanaleptika

N06A*Antidepresiva

N06B*Psychostimulancia, látky užívané k léčbě ADHD a nootropika

N06C*Psycholeptika a psychoanaleptika v kombinaci

N06D*Léčiva proti demenci

N07*Jiná léčiva nervového systému

Schizofrenie

Jaká je etiologie schizofrenie?

Jaké znáte symptomy?

[video](#)

MÚ? NÚ?

Antipsychotika

MÚ – antagonizace D2

NÚ: hyperprolaktinémie, EPS

Rozdíly v afinitě = rozdíly v dávce

Většina upravuje jen + symptomy

léčivo	D ₂				Dávka
chlorpromazin	++				75-600 mg
haloperidol	+++				2-10 mg
flupentixol	+++				3 mg
sulpirid	++				400-800 mg
amisulprid	+++				400-800 mg
klozapin	+				200-450 mg
olanzapin	+				5-20 mg
risperidon	+++				4-6 mg
quetiapin	+				150-750 mg
ziprasidon	+++				80-160 mg
aripiprazol	++++ (PA)				10-30 mg

[Video tardivní dyskineze](#)

Antipsychotika

léčivo	D ₂			M	5-HT _{2A}	Dávka
chlorpromazin	++			++	+++	75-600 mg
haloperidol	+++			+	++	2-10 mg
flupentixol	+++			-	+	3 mg
sulpirid	++			-	-	400-800 mg
amisulprid	+++			-	-	400-800 mg
klozapin	+			++	+++	200-450 mg
olanzapin	+			++	+++	5-20 mg
risperidon	+++			+	+	4-6 mg
quetiapin	+			+	++	150-750 mg
ziprasidon	+++			-	++++	80-160 mg
aripiprazol	++++ (PA)			-	+++	10-30 mg

Antipsychotika

léčivo	D ₂	α ₁		M	5-HT _{2A}	Dávka
chlorpromazin	++	+++		++	+++	75-600 mg
haloperidol	+++	++		+	++	2-10 mg
flupentixol	+++	++		-	+	3 mg
sulpirid	++	-		-	-	400-800 mg
amisulprid	+++	-		-	-	400-800 mg
klozapin	+	+++		++	+++	200-450 mg
olanzapin	+	+		++	+++	5-20 mg
risperidon	+++	+++		+	+	4-6 mg
quetiapin	+	+++		+	++	150-750 mg
ziprasidon	+++	++		-	++++	80-160 mg
aripiprazol	++++ (PA)	+		-	+++	10-30 mg

Antipsychotika

léčivo	D ₂	α ₁	H ₁	M	5-HT _{2A}	Dávka
chlorpromazin	++	+++	+++	++	+++	75-600 mg
haloperidol	+++	++	+	+	++	2-10 mg
flupentixol	+++	++	+++	-	+	3 mg
sulpirid	++	-	-	-	-	400-800 mg
amisulprid	+++	-	-	-	-	400-800 mg
klozapin	+	+++	++++	++	+++	200-450 mg
olanzapin	+	+	+++	++	+++	5-20 mg
quetiapin	+	+++	+++	+	++	4150-750mg
risperidon	+++	+++	-	+	+	4-6 mg
ziprasidon	+++	++	++	-	++++	80-160 mg
aripiprazol	++++ (PA)	+	+	-	+++	10-30 mg

Antipsychotika

		léčivo	D ₂	α ₁	H ₁	M	5-HT _{2A}	Dávka
atypická AP	typická AP	chlorpromazin	++	+++	+++	++	+++	75-600 mg
		haloperidol	+++	++	+	-	++	2-10 mg
		flupentixol	+++	++	+++	+	+	3 mg
	DA	sulpirid	++	-	-	-	-	400-800 mg
		amisulprid	+++	-	-	-	-	400-800 mg
	MARTA	klozapin	+	+++	++++	++	+++	200-450 mg
		olanzapin	+	+	+++	++	+++	5-20 mg
		quetiapin	+	+++	+++	+	++	4150-750mg
	SDA	risperidon	+++	+++	-	+	+	4-6 mg
		ziprasidon	+++	++	++	-	++++	80-160 mg
PAD	aripiprazol	++++ (PA)	+	+	-	+++	10-30 mg	

Antipsychotika NÚ

léčivo	EPS	AntiM účinky	Hypeprol aktinémie	Nárůst hmotnosti	Kardiotox icita	Hematotox icita	Diabetes/dy slipidémie	Sedace
chlorpromazin	++	++	+++	++	+	+	-	+++
haloperidol	+++	+	+++	+	+	+	-	+
flupentixol	+++	+	+++	+	+	+	-	+++
sulpirid	+	+	+++	+	-	+	-	-
amisulprid	+	-	++	+	-	+	-	-
klozapin	-	+++	-	+++	+	+++	++	+++
olanzapin	-	++	+	+++	-	+	++	++
risperidon	+	+	++	++	-	+	+	+
quetiapin	-	+	-	++	-	+	+	++
ziprasidon	+	-	+	+	++	-	-	++
aripiprazol	-	-	-	+	-	-	-	+

Další použití antipsychotik

Akutní psychotické stavy (mánie, delirium, agresivní stavy)

- chlorpromazin, haloperidol, olanzapin, (i.m.) risperidon (orálně)

Deprese – flupentixol

Rezistentní anxieta – quetiapin

Bipolární porucha – quetiapin

Agitace + neklid – u starších pacientů risperidon, jinak chlorpromazin a haloperidol

Nevolnost, zvracení – haloperidol, chlorpromazin

Tiky, Tourettův sy. – haloperidol, chlorpromazin

Huntingtonova choroba – haloperidol

https://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf

ANXYOLITIKA

- látky, které redukují patologickou úzkost
- působící tlumivě na CNS
 - ovlivňují kortiko-striato-thalamo-kortikální okruh

Indikace: psychická tenze, napětí, strach, úzkost, tréma

MÚ: neselektivně nasedají na receptorové místo komplexu GABA receptoru

- ulehčují nasednutí GABA na její receptor

ANXYOLITIKA - účinky

1) Benzodiazepinová

chlordiazepoxid (prodrug) – Radepur

diazepam – Diazepam tbl.

oxazepam – Oxazepam tbl.

medazepam – Rudotel tbl.

bromazepam – Lexaurin tbl.

lorazepam – Tavor tbl.

alprazolam – Xanax tbl

1) Nebenzodiazepinová

buspiron (5HT), hydroxyzin (H1), pregabalin (Ca²⁺)

SSRI, SNRI

BZD - jiné účinky/indikace

HYPNOTICKÝ ÚČINEK

midazolam, nitrazepam, triazolam

ANTIKONVULZIVNÍ ÚČINEK

klonazepam

MYORELAXAČNÍ

tetrazepam

AMNESTICKÝ

ANTIDOTUM
flumazenil

MUNI
MED

HYPNOTIKA

- látky, které navozují, udržují a prodlužují spánek

Klasifikace dle generací:

- **Barbituráty**
- **BZD:** midazolam, triazolam, nitrazepam
- **Z-drugs:** zolpidem, zopiklon, zalepton
- **Agonisté melatoninových rc:** melatonin, agomelatin
- **Antagonisté orexinových rc:** suvorexant

Jiná farmaka: antipsychotika, antidepresiva (mirtazapin, trazodon), antihistaminika (promethazin), herbální látky

NÚ:

Tolerance

Závislost

Rebound fenomén

Porucha psychomotoriky

DEPRESE - DIAGNOSTIKA

Signs and Symptoms

Depresivní nálada

Anhedonie (ztráta zájmu, požitku)

Změny tělesné hmotnosti

Poruchy spánku

Psychomotorické problémy

Únava

Poruchy kognice

Myšlenky na smrt (sebevražedné)

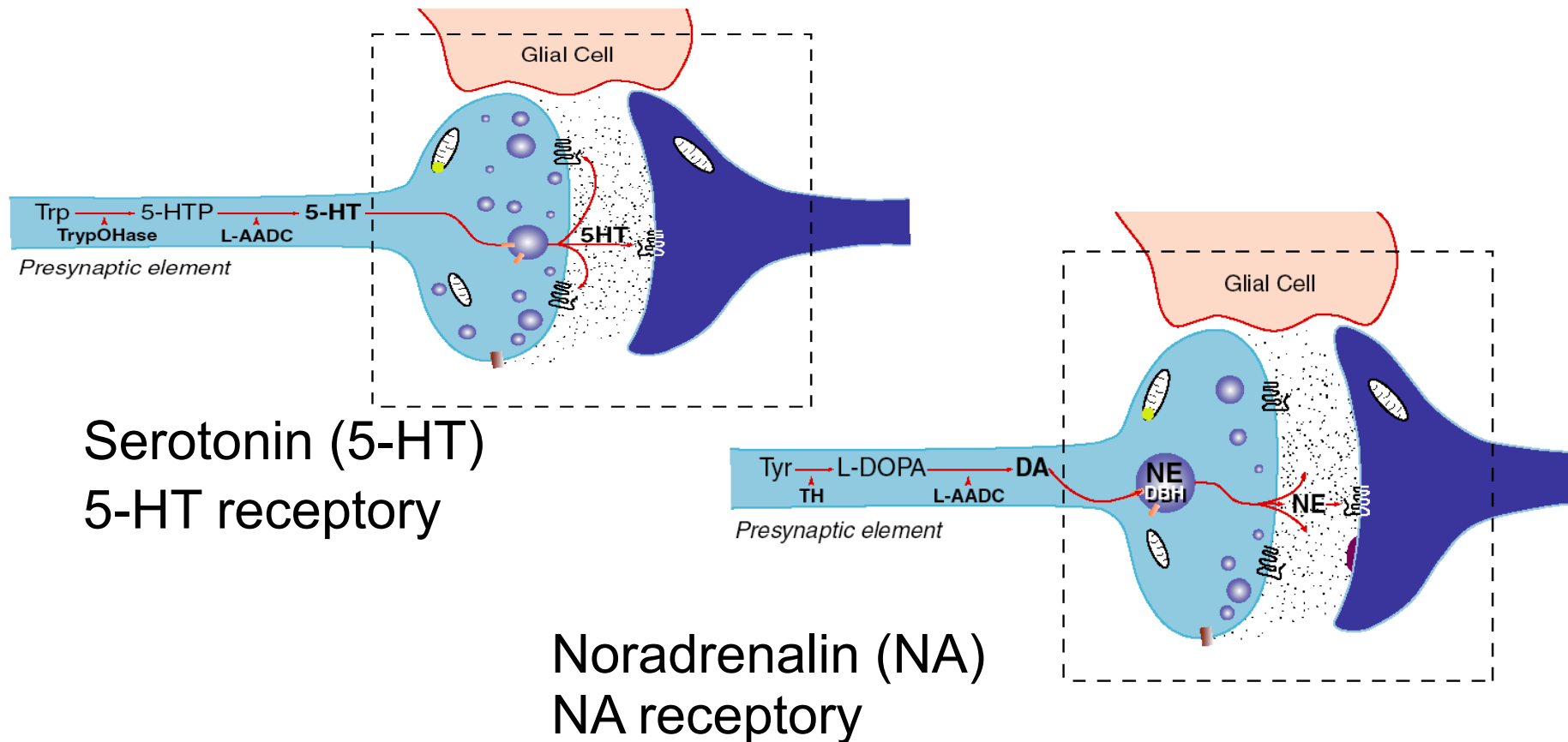
Pocity bezcennosti / nadměrné viny

Problémy se sebedůvěrou,
sebevědomím

- alespoň **5** symptomů
- minimálně **2 týdny každý den**

Patofyziologie deprese

1) Monoaminová teorie



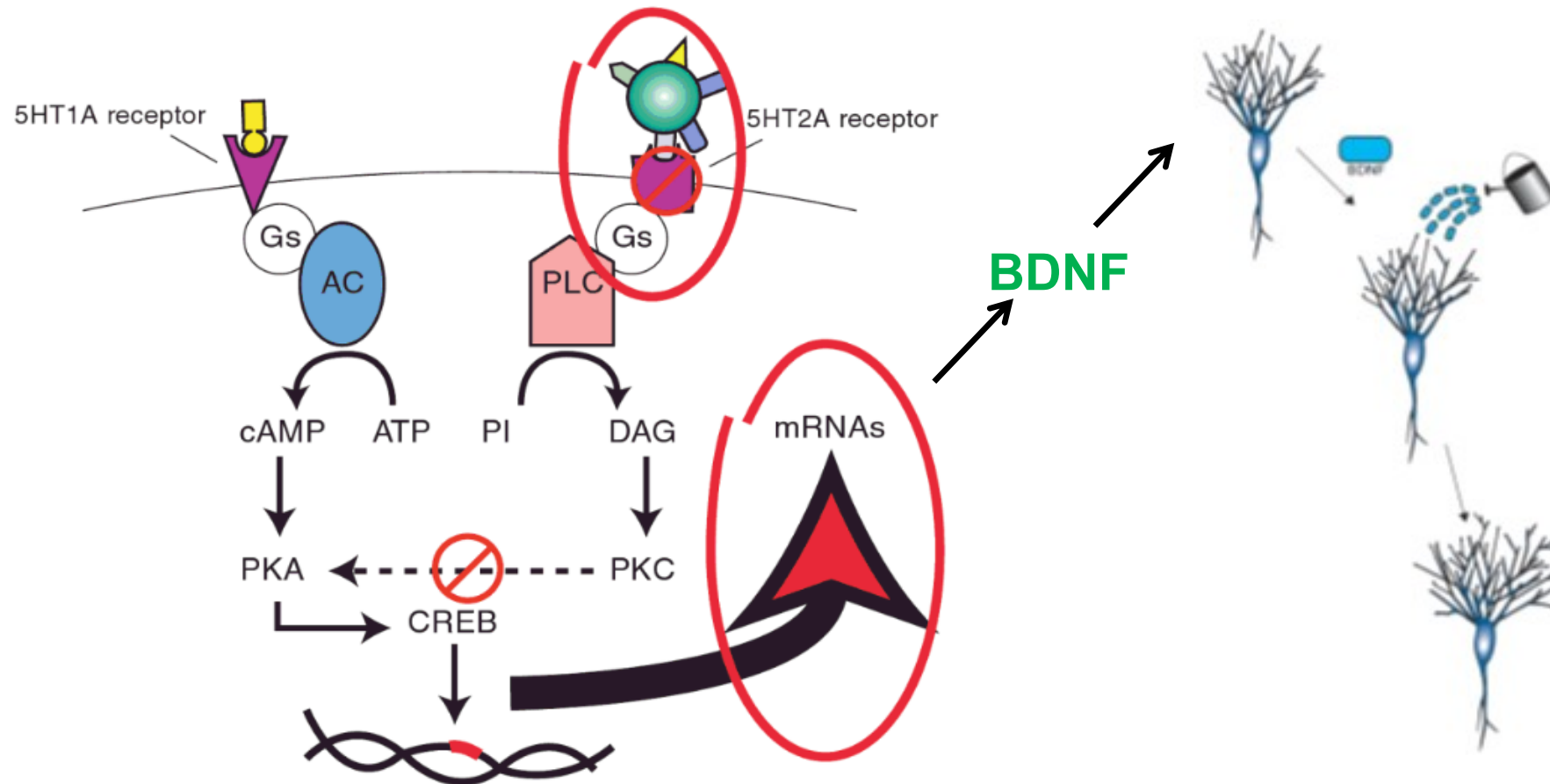
Serotonin (5-HT)
5-HT receptory

Noradrenalin (NA)
NA receptory

Patofyziologie deprese

2) Neurotrofický základ

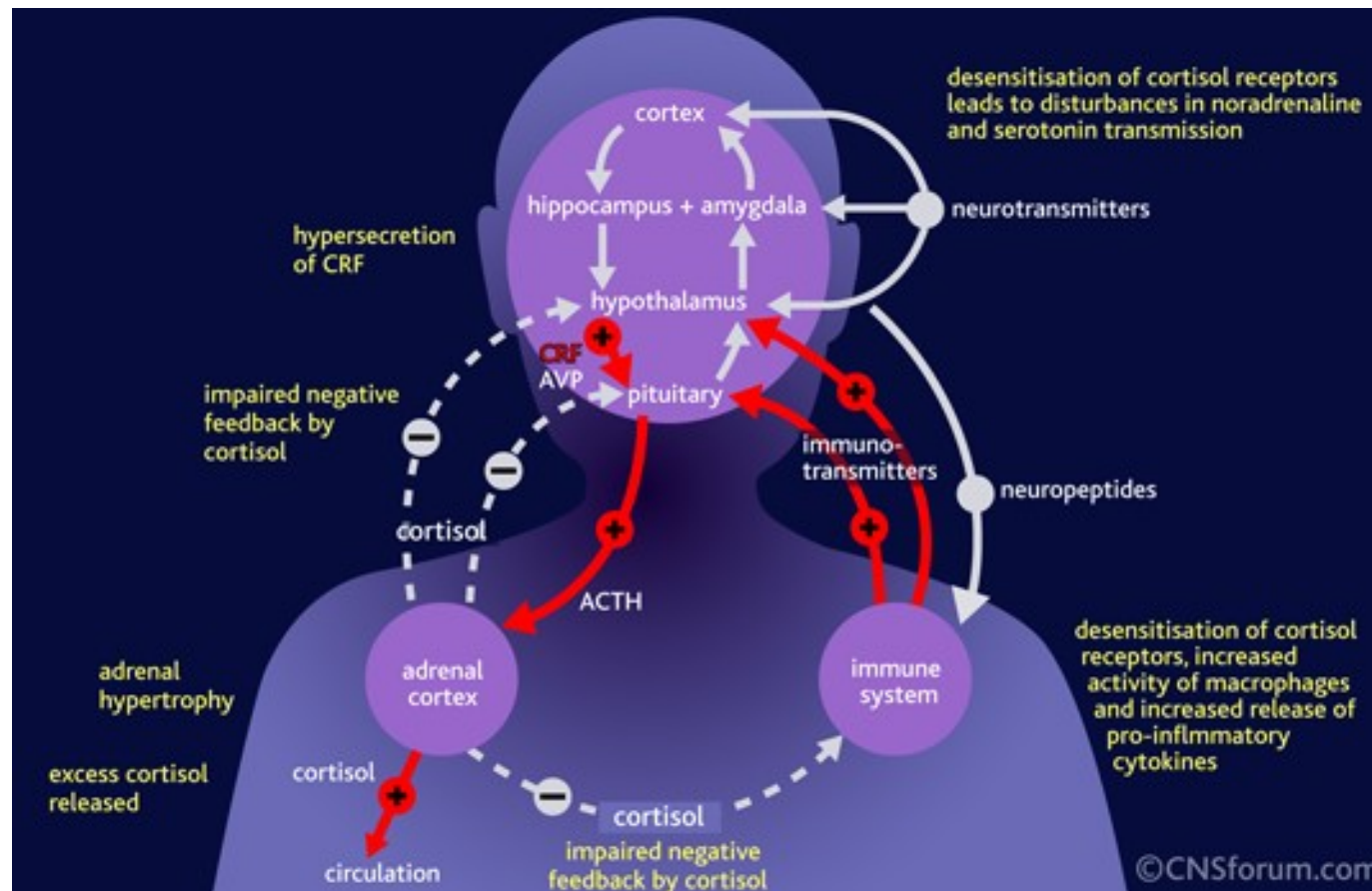
3) Genetický základ



Stahl, S. M. (2008)

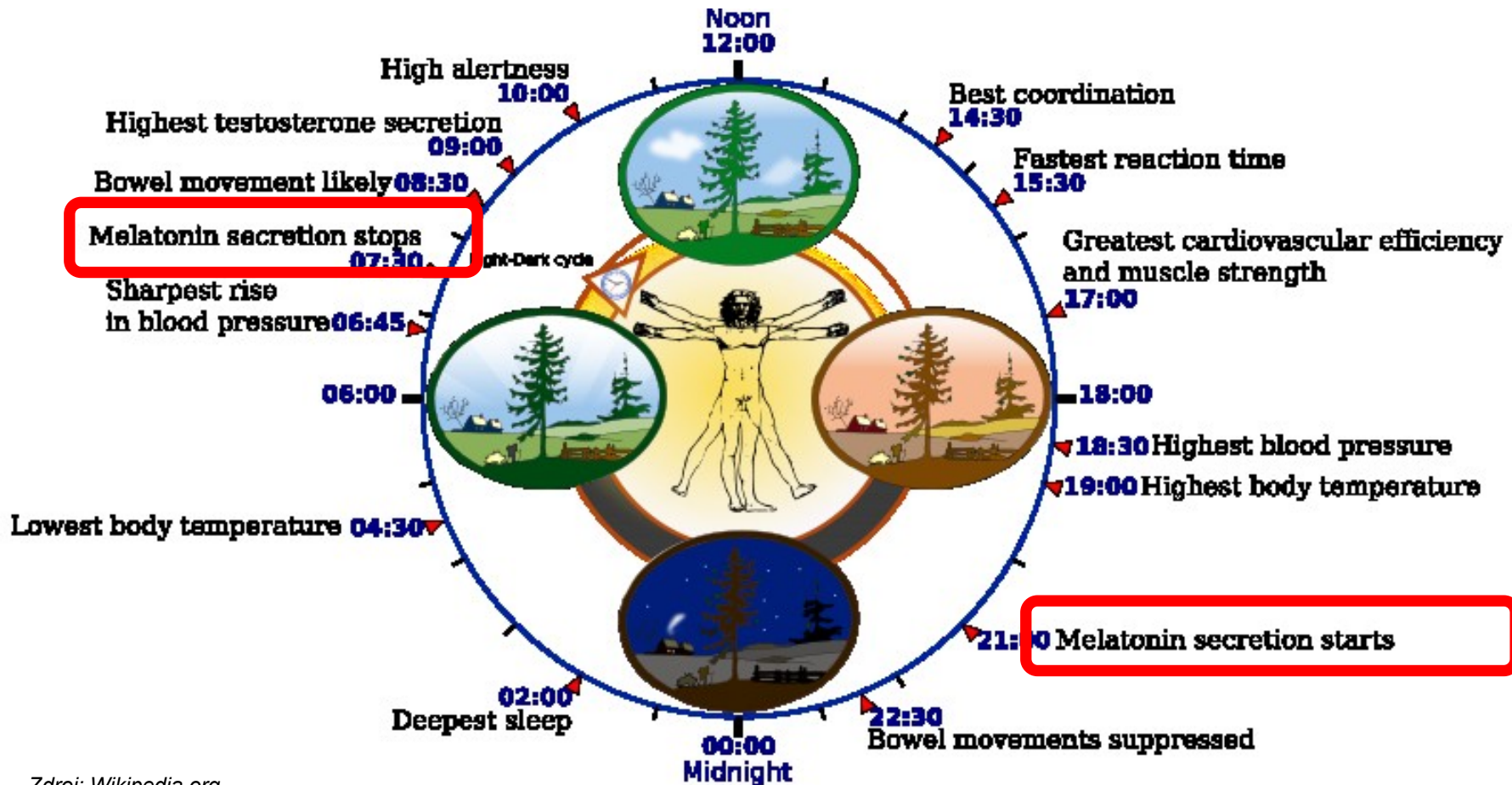
Patofyziologie deprese

4) Neuroendokrinní teorie



Patofyziologie deprese

5) Teorie dysregulace cirkadiánního rytmu



Farmakologicky navozená deprese

- **Kortikosteroidy, hormony**
 - glukokortikoidy, perorální kontraceptiva, anabolické steroidy
- **Sedativa, hypnotika, alkohol**
- **Návykové látky**
 - marihuana, amfetaminy, kokain, opioidy
- **Léčiva KVS, antihypertenziva**
 - digitalis, betablokátory, metyldopa, thiazidová diuretika
- **H₂-antihistaminika**
 - ranitidin

Léčba deprese

1. Psychoterapie

2. Farmakoterapie

- antidepressiva
- antipsychotika
- stabilizátory nálady

- *doplňky stravy, fytofarmaka*

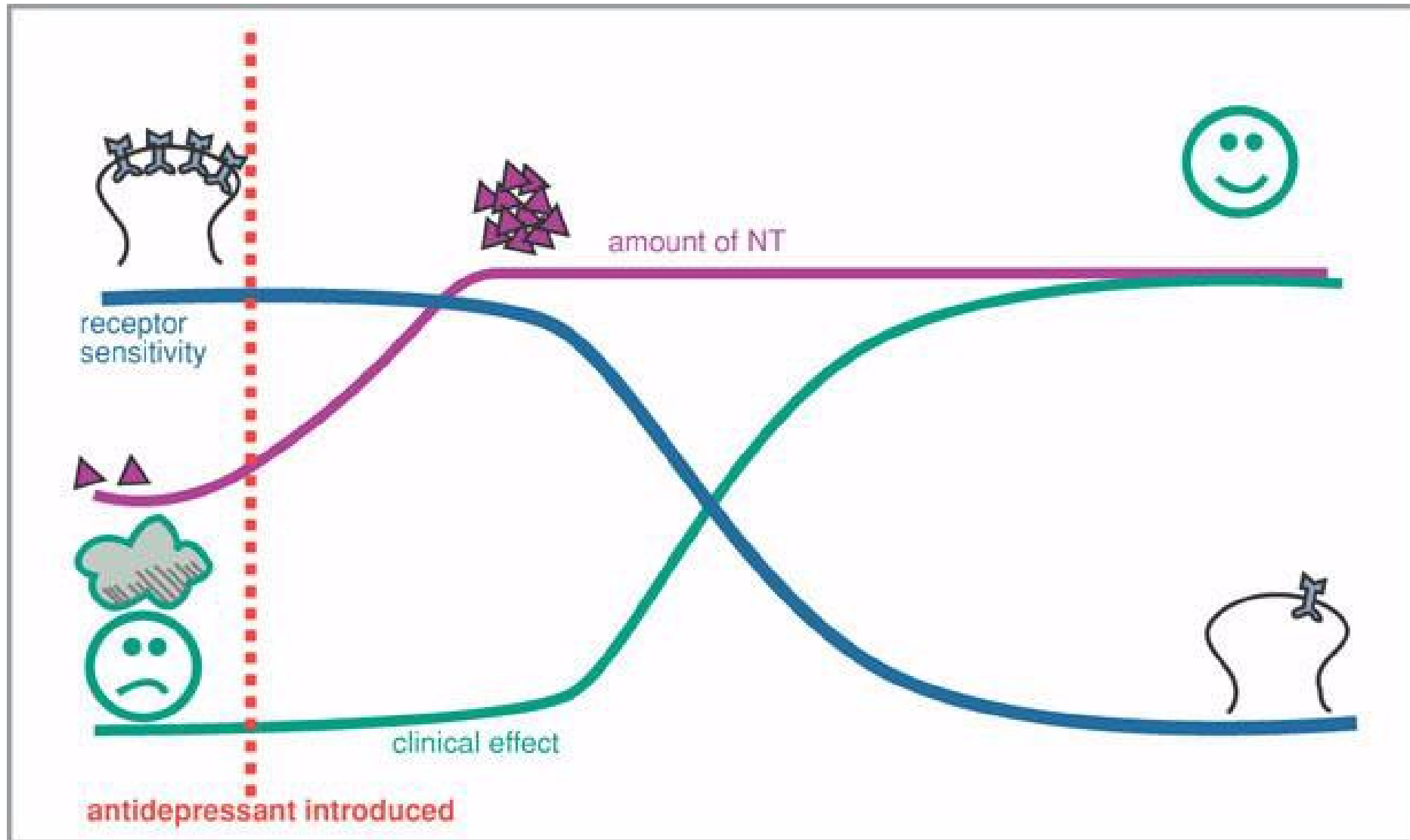
3. Nefarmakologická léčba

A) neurostimulační metody

- Nenvazivní
 - ECT**: Electroconvulsive Therapy
 - rTMS**: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
- Invazivní
 - DBS** – Deep Brain Stimulation

B) Fototerapie, terapie radostným pohybem

Opožděný nástup antidepresiv



Indikace antidepresiv

- **depresivní poruchy**
- úzkostné poruchy
 - **GAD**
 - **panické a fobické poruchy**
- obsedantně-kompulzivní poruchy (**OCD**)
- **PTSD** (posttraumatic stress disorder)
- poruchy spánku (**insomnie**)
- neuropatická **bolest**
- *poruchy příjmu potravy (jen fluoxetin)*
- *terapie závislostí (bupropion, SSRI snižují impulzivitu)*

Mechanismus účinku antidepresiv (AD)

- odstraňují deficit neurotransmise (5-HT, NA, DA) v CNS

A. zvýšením **koncentrace neurotransmiterů** v synaptických štěrbinách mezi neurony CNS

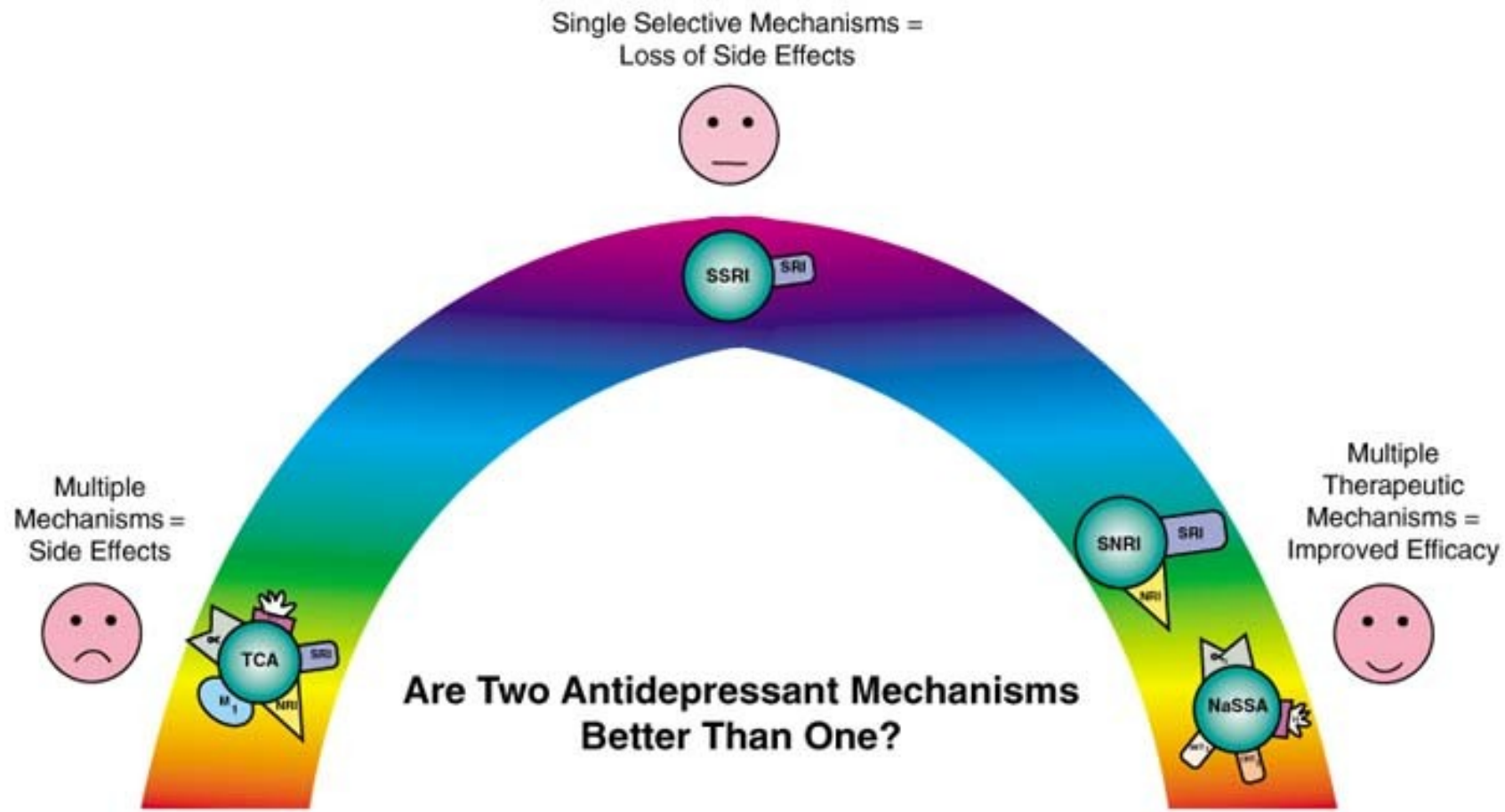
- » blokádou jejich zpětného vychytávání (SSRI, SARI, NRI...)
- » inhibicí metabolické degradace monoaminů (IMAO)
- » zvýšeným uvolňováním z presynaptických částí neuronů
- » podáváním prekurzorů (spíše jen terapeutické pokusy)

B. **přímý vliv** na subtypy určitých receptorů v CNS

- » stimulace 5-HT_{1A}, MT-1, MT-2
- » blokáda α_2 , blokáda 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}

C. působení na **sekundární nebo terciální messengery**

Potenciální mechanismy účinku AD



Skupiny Antidepresiv

1. **TCA, TeCA** tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants
2. **SSRI** selective serotonin reuptake inhibitors
3. **SARI** serotonin antagonist, reuptake inhibitor
4. **SNRI** serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors
5. **NaSSA** noradrenergic and specific serotonergic antidepressant
6. **MASSA** melatonin agonist and selective serotonin antagonist
7. **SMS** selective modulators of serotonin
8. **NDRI** noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor
9. **SSRE** selective serotonin reuptake enhancer
10. **NARI** noradrenaline reuptake inhibitor
11. **iMAO** monoamine oxidase inhibitors
12. ostatní (třezalka, doplňky stravy)

1. Tricyklická antidepresiva (TCA)

MÚ:

- 1) **inhibice zpětného vychytávání** 5-HT, NA, DA
 - inhibice transportérů **SERT, NAT, DAT = SRI, NRI, DRI**
- 2) **přímý účinek na receptory** (i zdroj NÚ)
 - **antagonismus** na H_1 , M, α_1 aj. $5-HT_{2A}$ a $5-HT_{2C}$
 - **agonismus** $5-HT_1$

I:

- léčba těžších nebo rezistentních forem deprese
- podle některých autorů předčí účinnost SSRI

imipramin, klomipramin, amitriptylin, dosulepin

1. Tricyklická antidepresiva (TCA)

NÚ: (dirty drugs)

- **anticholinergní** účinek
 - sucho v ústech, porucha vizu, zácpa, retence moči, impotence
- **antihistaminový** účinek – H_1
 - sedace, zvýšení hmotnosti
- **antiadrenergní** účinek – α_1 receptor
 - posturální hypotenze, sedace
- **antiserotonergní** účinek – $5-HT_2$
 - zvýšení hmotnosti
- **proarytmogenní** účinek na myokard (M , α_1)

2. SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

první volba

- u **starších** pacientů s depresí
- u **kardiaků** s depresí
- s rizikem **suicidia**

Pozitiva:

- nízký výskyt NÚ = **dobrá compliance**
- nízké riziko teratogenního působení

Indikace:

- **deprese, anxiety, OCD** (obsedantně kompulzivní porucha)
- adjuvantně při léčbě chronické/psychosomatické **bolesti**

- odvykání závislostí (jen omezeně, snižují impulzivitu)
- poruchy příjmu potravy (jen bulumie, jen fluoxetin)

- **fluoxetin**
- **sertralin**
- **citalopram**
- **escitalopram**
- **paroxetin**
- **fluvoxamin**

3. SARI – Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor

☐ trazodon

1. SRI – inhibitor reuptaku 5-HT
2. agonista 5-HT_{1A}
3. blokáda postsynaptických 5-HT_{2C}
4. blokáda postsynaptických 5-HT_{2A}
5. α₁-adrenolytický účinek
6. H₁ antagonist



↑ dávky
(150 – 600 mg)

antidepressivní

↓ dávky
(25 – 150 mg)

**hypnosedativní,
anxiolytický**

4. SNRI – Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors

venlafaxin, duloxetine

- inhibice **SERT**, také **NAT** (>150 mg/den)
- descendní dráhy NA a 5-HT = ovlivnění **BOLESTI**
- ↑ **DA** zejména v **PFC** (vyšší dávky >300 mg/den)
 kognitivní zlepšení , u dep. pacientů s **psychomotorickým útlumem a hypobulií**

5. NASSA – NorAdrenergic and Specific Serotonergic AD

mirtazapin

- neinhibuje **reuptake** monoaminů
- **antagonista α_2** receptorů
– presynapticky = \uparrow NA a 5-HT neurotransmise
- **antagonista 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃,**
- **antagonista H₁, slabě i α_1** - sedace

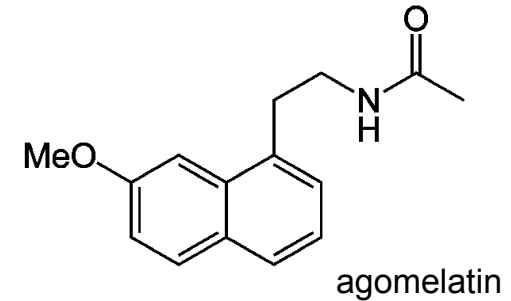
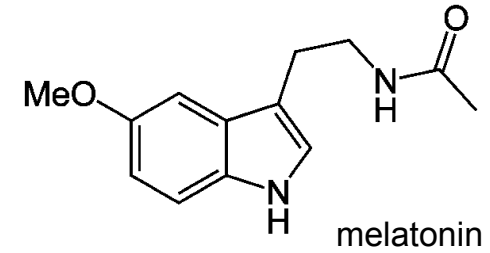
- potenciál ovlivňovat pozitivně **insomii**
- nižší incidence **sexuálních NÚ** (podobně bupropion, trazodon)
- riziko **zvýšení chuti k jídlu** a zvýšení **tělesné hmotnosti**

} nepřímý
agonista
5HT_{1A}

6. MASSA - Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist

agomelatin

1. **agonista MT-1 a MT-2** receptorů (melatonergní)
 2. **antagonista 5-HT_{2C}** receptorů
- **podáván večer/na noc**, krátký poločas



8. NDRI – Norepinephrine Dopamine Reuptake Inhibitor

bupropion

- inhibice NAT, DAT

Pozitiva:

- neovlivňuje **sex. funkce**
- **méně NÚ** anticholinergních, KVS, anti H1 (vzestup hmotnosti)

Indikace:

- depresivní epizody + **prevence relapsu**
- **anticravingová látka** - k odvykání kouření

11. Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

selektivní inhibice

A. MAO_A

moclobemid

B. MAO_B

selegilin

rasigilin

Augmentace antidepressivní léčby

1. Stabilizátory nálady

2. Antipsychotika

3. Anxiolytika

4. Hormonální augmentace

- *Off label*: levothyroxin

4. Fytofarmaka

5. NÚ: interakce

- Třezalka tečkovaná (standardizovaný extrakt)
 - indukce CYP – nejlepší evidence účinku
- Kozlík lékařský
- Levandule, šafrán, chmel (smíšené anxiolytické/antidepressivní působení)

6. Nefarmakologické postupy

Příčiny selhání léčby

- 25% riziko selhání farmakoterapie
- non compliance
- špatně zvolené dávkování
- další léčiva
- abusus (alkohol, kofein)
- faktory prostředí