

FARMAKOLOGICKÁ A NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA V PSYCHIATRII

MUDr. Michaela Mayerová

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

V přednášce jsou upravené texty a grafy z přednášek
prof. Češkové, prof. Přikryla a doc. Ustohala

OBSAH SDĚLENÍ

- Cíle léčby
- Psychofarmaka
- Nefarmakologická léčba
- **Stimulační metody:**
 - ECT
 - rTMS
 - stimulace nervus vagus
 - hluboká mozková stimulace

 - fototerapie
 - spánková deprivace
 - psychochirurgie
 - fytoterapie

CÍLE LÉČBY

- Zmírnění příznaků
- Zmírnění nepříznivého průběhu
- Prevence relapsů
- Zlepšení fungování v sociálním, pracovním a osobním životě
- Osobní spokojenost
- Remise

PSYCHOFARMAKA - HISTORIE

- Náhodný objev antipsychoticky (1952 – chlorpromazin) a antidepresivně (1958 – imipramin) působících látek hodnocen jako revoluce v psychiatrii:
změnil obraz psychiatrie a postoje k psychiatrii jako oboru
- stimul pro výzkum duševních chorob
- psychofarmakologická éra (počátek 60. let) - nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob

PSYCHOFARMAKA – DEFINICE A DĚLENÍ

Definice:

- Psychofarmaka – léky ovlivňující psychické funkce

Dělení psychofarmak (dle řady aspektů):

- dle chemické struktury
- mechanismu působení
- dle klinických charakteristik
- ovlivnění jednotlivých psychických funkcí

Základní skupiny:

- ✓ Antidepresiva
- ✓ Antipsychotika
- ✓ Thymoprofylaktika
- ✓ Anxiolytika
- ✓ Hypnotika
- ✓ Psychostimulancia
- ✓ Neuroprotektiva a kognitiva

NOVÁ NOMENKLATURA

neuroscience based nomenclature <http://www.nbn2.org/>

- nomenklatura založená na neurovědách
- cíl: klasifikovat psychotropní látky dle jejich farmakologického profilu
- tvoření od 2008 představiteli světových psychiatrických organizací (CINP, ACNP, ECNP, AsCNP)

Původně pětiosový systém:

Osa I – třída: primární farmakologický cíl a mechanismus účinku

Osa II – rodina: dle primárního neurotransmiteru, mechanismus ovlivnění neurotransmiteru

Osa III - neurobiologická aktivita (v neurotransmitterových systémech, v neuronálních okruzích, na fyziologické funkce, a to vždy na zvířecích a humánních modelech),

Osa IV - účinnost a hlavní nežádoucí účinky

Osa V – indikace

Následně čtyřosý systém:

Osa I – třída, mechanismus

Osa II - schválené indikace

Osa III – účinnost, NÚ

Osa IV - neurobiologický popis

JEN PRO PŘIPOMENUTÍ- ZÁKLADNÍ INFO O DEPRESI:

- Prevalence deprese jako nemoci je 15-20%, úzkosti asi 10%.
- V ordinacích praktických lékařů až 10% pacientů s depresivními/úzkostnými příznaky. Deprese je poddiagnostikována!
- Sebevraždnost je přítomna až u 15% depresivních pacientů.
- První epizoda deprese se nejčastěji objeví v 5. dekádě života.

Genderové rozdíly:

- Výskyt deprese je asi dvakrát vyšší u žen než u mužů.
- Suicidalita je vyšší u mužů, nejvíce po 75. roce života. Resp. více žen se o sui pokusí, více mužů sui dokoná.
- Ženy – úzkostné deprese, vliv životních událostí; Muži – agresivita; Senioři – atypické deprese (nepřítomna zhoršená nálada).
- Dle některých studií výskyt deprese u žen koreluje s obezitou a u mužů s kardiálními potížemi.

JEN PRO PŘIPOMENUTÍ- ZÁKLADNÍ INFO O DEPRESI:

Psychické příznaky:

- **Nechuť do činností, ztráta zájmu nebo prožitku radosti**
- **Snížená aktivita, zvýšená únavnost**
- Skleslá nálada, neodklonitelná, ranní pesima

- Nesoustředěnost, nerozhodnost
- Snížené sebevědomí
- Pocity viny, výčitky
- Útlum nebo agitovanost
- Sebevražedné myšlenky a jednání
- Nedostatek emočních reakcí
- U deprese s psychotickými příznaky: Bludná přesvědčení (např. že způsobil nějakou katastrofu, že finančně zruinoval rodinu, že mu hrozí trest, ...)

Tělesné příznaky:

- Poruchy spánku, ranní probouzení
- Snížená chuť k jídlu, s odpovídající hmotnostní odezvou
- Snížená sexuální apetence
- Poruchy psychomotoriky

Abychom mohli mluvit o depresi, musí depresivní příznaky trvat **alespoň dva týdny!**

INDIKACE ANTIDEPRESIV

- **depresivní poruchy (primární a sekundární)**
- **úzkostné poruchy**
- **obsedantně-kompulzivní porucha**
- **poruchy příjmu potravy**
- **psychosomatické poruchy**
- **bolestivé poruchy**

ANTIDEPRESIVA –DEFINICE A HISTORIE:

Definice:

psychofarmaka ovlivňující pozitivně afektivitu

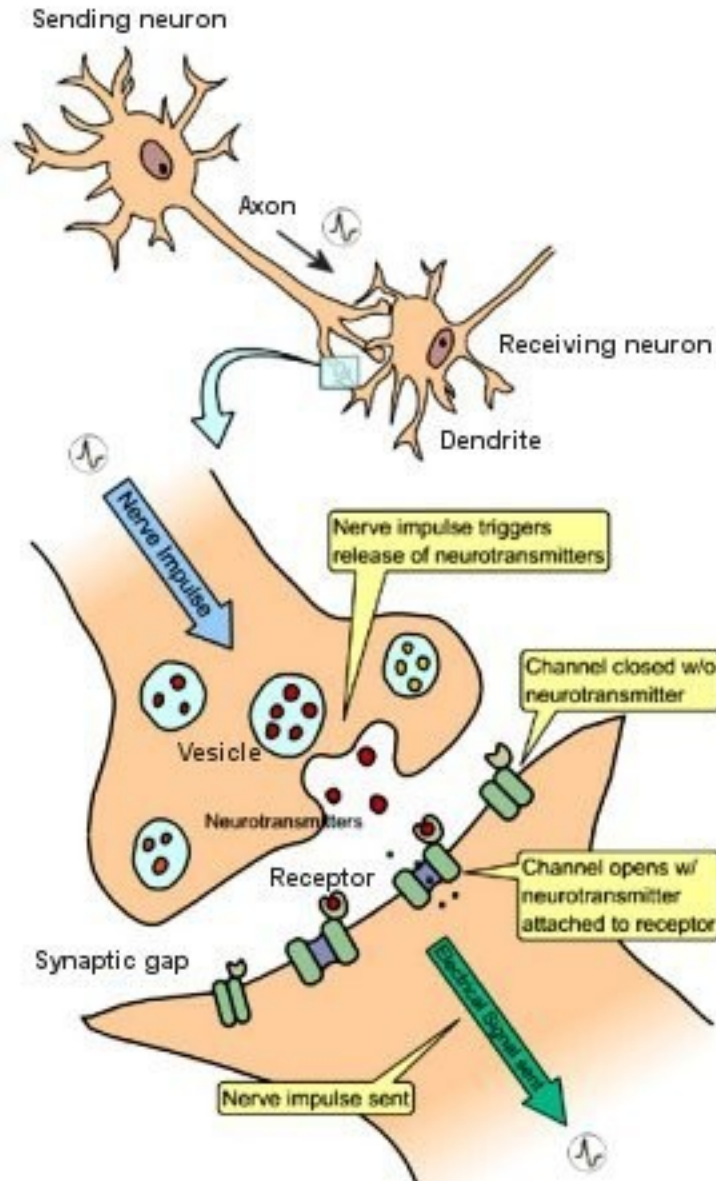
Historie - AD byla objevena náhodně: (50.-60. léta)

- výsledek pozorování pacientů dostávajících léky z jiných důvodů: inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) k léčbě **TBC**, tricyklických AD (TCA) k léčbě **schizofrenie**

ANTIDEPRESIVA - VÝVOJ:

- pokrok v léčbě (od TCA ke specifickým AD)
- stimul pro výzkum příčin deprese:
 - neuromediátorová (nebo monoaminové) hypotézy:
příčinou afektivních poruch je zvýšená nebo **snížená dostupnost** určitých **neuromediátorů=neuropřenašečů** v synapsích (monoaminy **SRTN, NA, D**)
- > receptorové, membránové hypotézy, chronobiologická hypotéza

Jedna z příčin
deprese – snížená
dostupnost
neuropřenašečů



NEUROPŘENAŠEČE, KTERÉ HRAJÍ ROLI V DEPRESI:

5-HT (SRTN) - SEROTONIN – MODULAČNÍ FUNKCE

Narušení: úzkost, dráždivost, hostilita, impulsivita, agitovanost, hypochondrismy, sebevražednost

NA – NORADRENALIN – AKTIVAČNÍ FUNKCE

Narušení: únava, apatie, anhedonie, nedostatek iniciativy, nesoustředivost, nevýkonnost

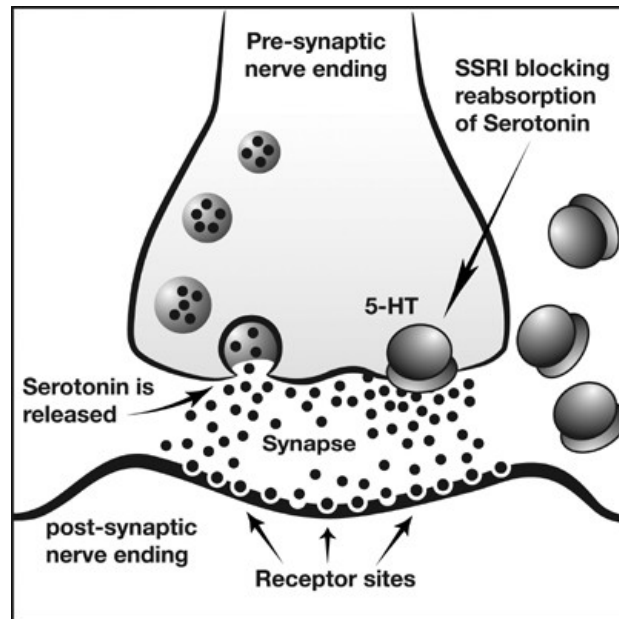
DA- DOPAMIN - SYSTÉM ODMĚNY

Narušení: problémy v sexuální oblasti, poruchy chuti k jídlu, pokles nálady, zájmu, motivace, pozornosti

AD – MECHANISMUS PŮSOBENÍ

- **AD zvyšují dostupnost hlavních neuropřenašečů na synapsích**
- **AD snižují zpětné vychytávání NA, 5-HT**
- **Blokují také některé receptory**
- **Ovlivňují sekundární a terciární posly**

Mechanismus inhibice zpětného vychytávání



VÝVOJ ANTIDEPRESIV:

1950: IMAO - iproniazid

1960: TCA (I. generace) - imipramin, klomipramin

1970: heterocyklika (II.generace) - bupropion
maprotilin (TCA), trazodon (SARI)

1980: SSRI (III. generace)

1990:

- **receptorové modulátory** – nefazodon (SARI), mirtazapin (α 2-blok.)
- **duální inhibitory reuptaku** (IV.generace, SNRI) - venlafaxin, milnacipran
- **selektivní inhibitory reuptaku NA** - reboxetin
- **selektivní stimulátory reuptaku** - tianeptin

2005: agomelatin

2015: vortioxetin

Vyšší specifita



„SPECIFICKÁ“ AD:

- **SSRI (specific serotonin reuptake inhibitor)** – sertralin, citalopram, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin
- **ASRI (alosteric serotonin reuptake inhibitor)** - escitalopram
- **SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor)** - trazodon
- **NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitor)** - bupropion
- **NRI (noradrenaline reuptake inhibitor)** – reboxetin, viloxazin
- **D2/D3 autoreceptor antagonist** - sulpirid

Dualistická antidepresiva - účinkují na dva systémy

- **SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor)** – venlafaxin, milnacipran
- **NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant)** – mianserin, mirtazapin

→ **ANTIDEPRESIVA PŮSOBÍCÍ SPECIFICKY NA SYSTÉM PŘENOSU JEDNOHO NEBO VÍCE NEUROPŘENAŠEČŮ**

DALŠÍ ANTIDEPRESIVA

- **IMAO - Inhibitory monoaminoxidázy** (tranylcypromin) a **RIMA -reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy** – zpomalení metabolizace SRTN (moklobemid - Aurorix) (atypické deprese)
- **SRE - Stimulans zpětného vychytávání serotoninu** (tianeptin-Coaxil) (deprese u alk.)
- **MASSA - Melatonin agonist and specific serotonin antagonist**
 - agomelatin
 - agonista na melatoninových MT1 a MT2 a antagonist na serotoninových 5-HT2C receptorech
 - předpokládáno rovněž jeho pozitivní ovlivnění narušených cirkadiánních rytmů

NEJNOVĚJŠÍ AD

- Vortioxetin (Brintellix)
- Multimodální účinek: antagonist 5-HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} receptorů, agonista 5-HT_{1A}, parciální agonista 5-HT_{1B} receptorů a inhibuje serotoninový transportér.
- Nízký výskyt sexuálních NÚ
- Pozitivní vliv na kognitivní funkce
- Nauzea, zvracení, přechodné

FÁZE LÉČBY DEPRESE:

- Akutní: cílem je **odstranit (zmírnit) příznaky, obnovit plně normální funkční schopnosti**, tj. dosáhnout **plné remise**
- Udržovací: cílem je udržet stav bez příznaků, 4-6 měsíců po odeznění akutních příznaků, dle některých doporučení i 6-12 měsíců
- Preventivní (celoživotní): cílem je zabránit návratu deprese, riziko návratu u neléčené deprese je 2-3 krát vyšší než u léčené deprese

VÝBĚR ANTIDEPRESIVA

- **Předchozí zkušenost**
- **Klinický obraz deprese**
- **Tíže deprese**
- **Přidružená onemocnění (např. psychóza?,
kardiovaskulární, hypertenze, DM)**
- **Případné nežádoucí účinky**
- **Přání pacienta**

VÝBĚR AD DLE KLINICKÉHO OBRAZU DEPRESE:

- útlumová – NDRI (bupropion)
- úzkostná – SARI (trazodon) a NaSSA (mirtazapin)
- nevyhraněná – SSRI (citalopram, sertralin), SNRI (venlafaxin, milnacipran)



VÝBĚR AD DLE ÚČINNOSTI

Publikované randomizované, kontrolované studie a meta-analýzy srovnávající AD:

**superiorita: klomipramin, venlafaxin, escitalopram, sertralin,
mirtazapin**

IMAO pro atypické deprese

ÚČINNOST LÉČBY AD

Akutní léčba:

- cca 65% odpovídá na léčbu
- průměrný rozdíl AD vs placebo je asi 30%

Udržovací léčba:

- relapsy s AD 20%,
- relapsy s placebem 50%

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AD

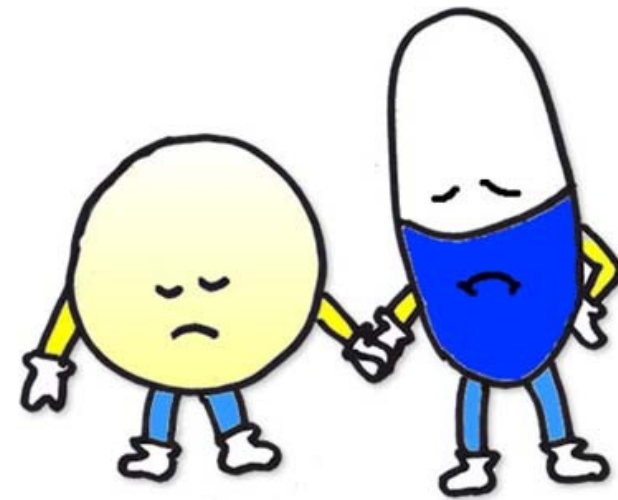
- Pacienty nejvíce zajímají:

Přírůstek hmotnosti

Sexuální nežádoucí účinky

Dyspepsie, pocity na zvracení

Emoční oploštělost



Přírůstek hmotnosti

úbytek

malý přírůstek

vyšší



bupropion

venlafaxin

fluoxetin

paroxetin

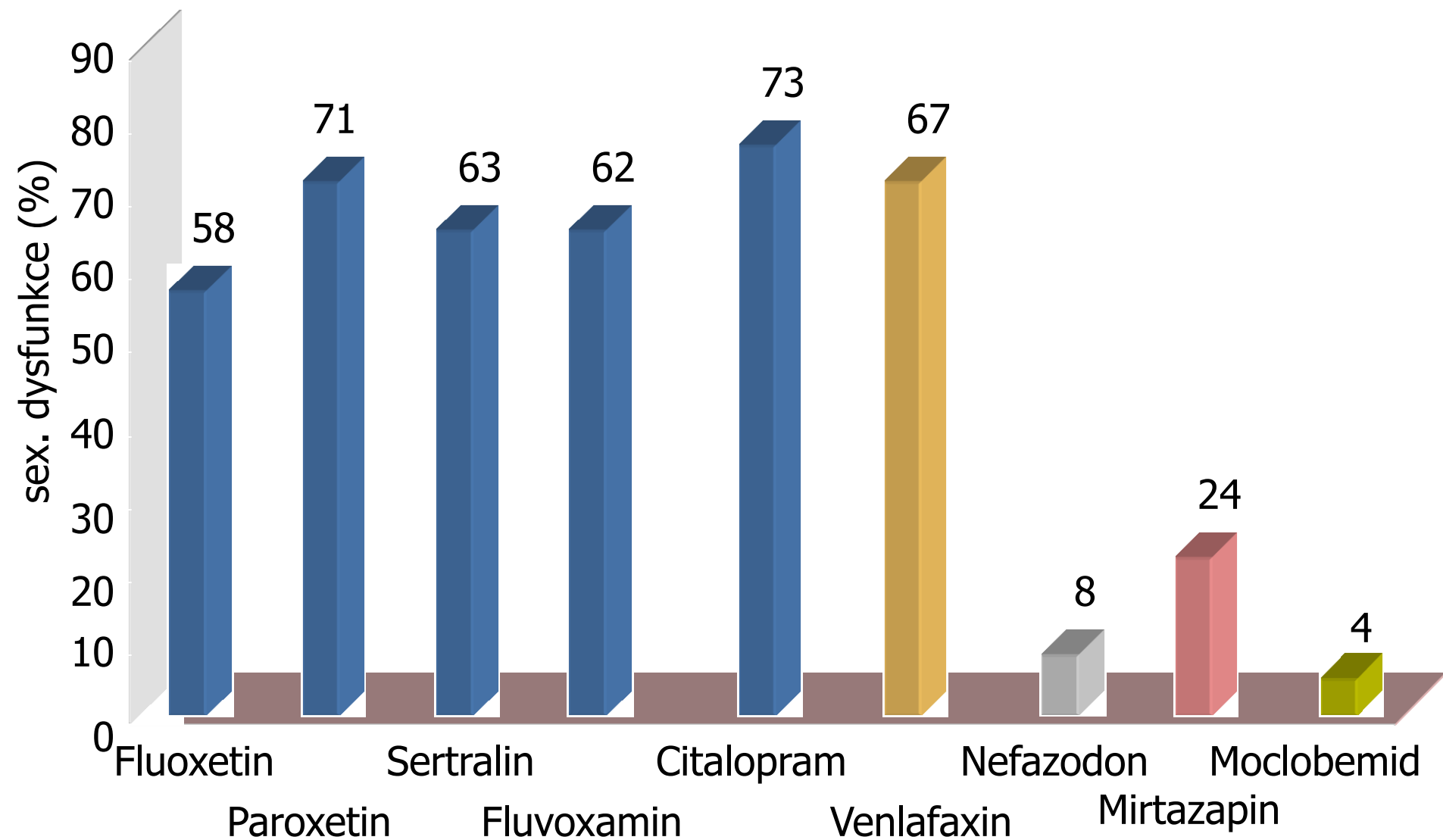
mirtazapin

TCA

sertralin
IMAO

Sexuální dysfunkce:

(Montejo et al., 2001)



Gastrointestinální než. účinky

- Pocity na zvracení, bolesti žaludku, případně průjem, zácpa
- Skupina SSRI
- Většinou vymizí po prvních dvou týdnech
- Dop. pacienti vydržet, ale často si je z těchto důvodů vysadí

Emoční oploštělost

- Obecný problém AD
- Nedělá snad jen agomelatin?

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AD

DLE SKUPIN

TCA (I. generace) :

- **sedace**, nežádoucí úč. na autonomní nervový systém díky blokádě alfa adrenergických receptorů, např. **ortostatická hypotenze**
- **kardiální účinky**: tachykardie, prolongace QT intervalu, deprese ST úseku
- **periferní anticholinergní účinky**: sucho v ústech, nose, rozmazané vidění, zácpa, retence moči
- **centrální anticholinergní účinky**: narušení paměti

SSRI (III. generace) : sertralin, citalopram, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin

- **GIT obtíže** (nausea, průjem, nechutenství, dyspepsie),
- **CNS obtíže** (bolest hlavy, insomnie, nervozita),
- **sexuální dysfunkce**

!! V prvních dvou týdnech zvyšují tenzi a úzkostnost → pohotovost k sebevražednému jednání, překrýt BZD

- Při předávkování nebo kombinaci s jinými serotoninovými AD – **serotoninový syndrom**

Serotoninový syndrom

akatie změna psych. stavu klonus (trvalý) hypertermie

mírné
příznaky



život
ohrožující
toxicita

tremor klonus (navozený) muskulární hypertonicita

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AD DLE SKUPIN

- NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitor) – bupropion
 - Úzkostnost, agitace
- SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor) – venlafaxin
 - Hypertenze, sledovat TK denně
- NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant) – mirtazapin
 - Únava, přibývání na hmotnosti

Co pacienty ještě zajímá ohledně AD:

- „Můžu řídit auto?“
- „Nestanu se na antidepresivech závislý?“
- „Za jak dlouho léky zaberou?“
- „Když mně zrovna bude psychicky špatně, můžu si vzít jednorázově tabletku navíc?“

Co často slýchávám:

- „Přece nebudu brát antidepresiva, nejsem blázen, to si radši vezmu Lexaurin/Neurol/apod., to je normální, to bere i (kamarádka, sousedka apod.) .“
- Co vy na to?

POZNÁMKA NA ZÁVĚR LÉČBY ÚZKOSTNĚ-DEPRESIVNÍCH PŘÍZNAKŮ

- Nejvhodnější lék na lehké deprese a úzkosti je SPORT
- Existují četné studie, které dokazují kladný vliv sportu na náladu
- Doporučení sportovat se začíná objevovat v terap. doporučeních



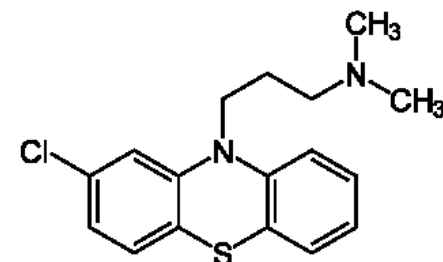
INDIKACE ANTIPSYCHOTIK

- **Schizofrenie**
- **Poruchy s bludy**
- **Afektivní poruchy s psychotickými symptomy**
- **Organické a toxické psychotické poruchy**
- **Některá AP se používají i jako tymoprofylaktika**

ANTIPSYCHOTIKA – DEFINICE A HISTORIE

Psychofarmaka s příznivým účinkem na poruchy myšlení

První antipsychotikum (chlorpromazin) bylo objeveno náhodně v 50. letech, když se zjistilo, že lék s předpokládaným antihistaminovým působením působí antipsychoticky.

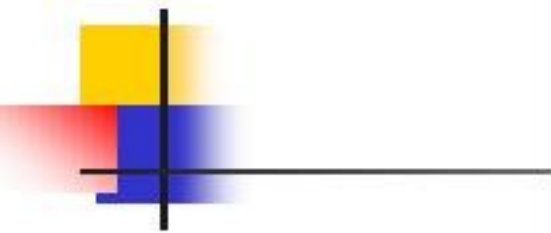


MECHANISMUS PŮSOBENÍ AP –

STRUČNĚ A ZJEDNODUŠENĚ

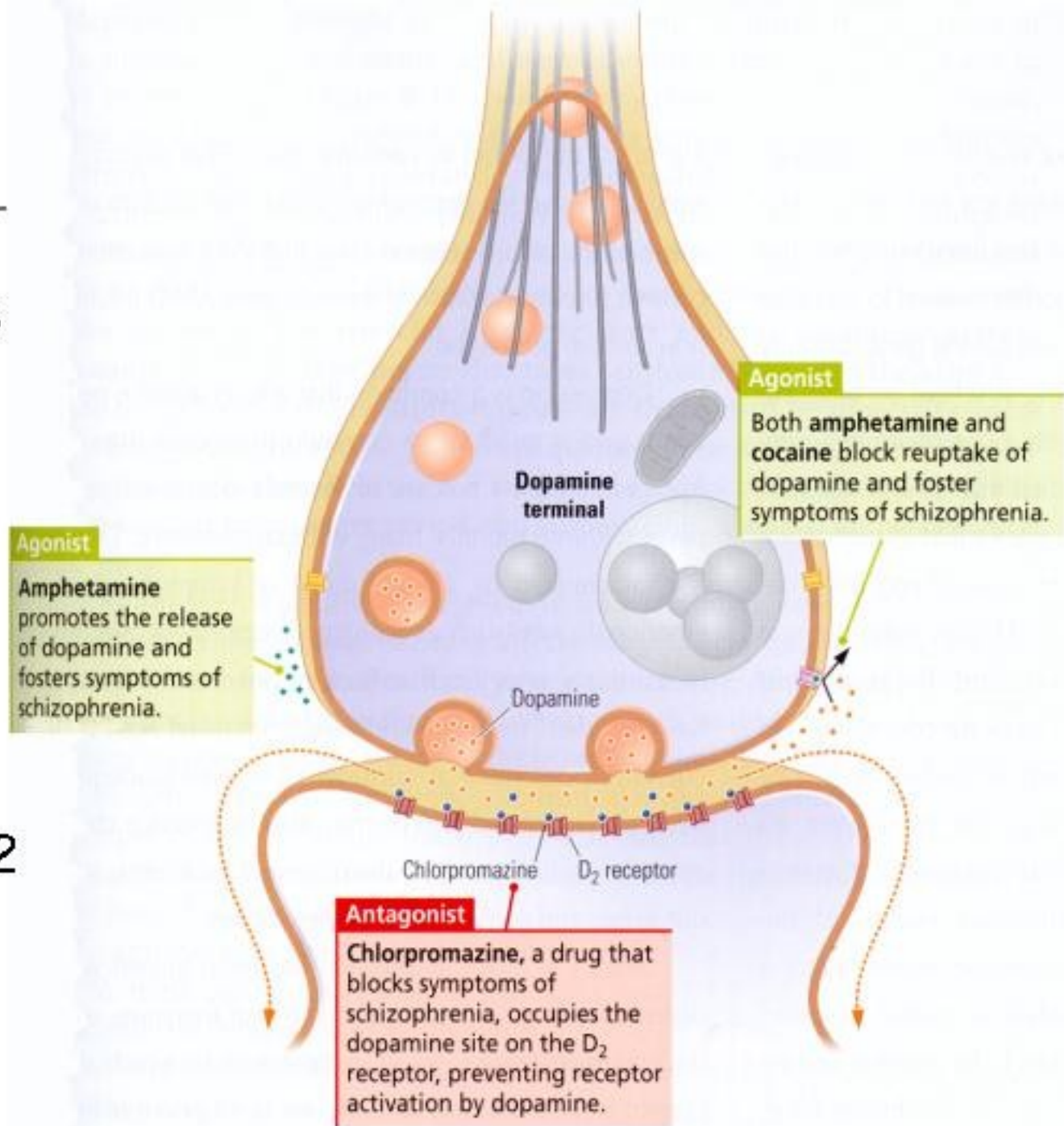


- Antipsychotika působí na řadu neuropřenašečových/receptorových systémů na různých místech v mozku, z čehož plynou žádoucí i nežádoucí účinky
- **DOPAMIN** - Antidopaminergní působení - nejvýznamnější pro jejich antipsychotické působení
- HISTAMIN, ACETYLCHOLIN, ADRENALIN, SEROTONIN, GLUTAMÁT, GABA



Chlorpromazine
was the first
effective
neuroleptic
drug

Phenothiazines
block dopamine D2
receptor



ANTIPSYCHOTIKA – KLASIFIKACE DLE KLINICKÉ EFEKTIVITY

Antipsychotika I. generace (typická, konvenční):

- incizivní (vysokopotenční): haloperidol, zuklopenthixol, flufenazin, perfenazin, trifluoperazin
- bazální (nízkopotenční): chlorpromazin, levomepromazin, flupenthixol, thioridazin

Antipsychotika II. generace (atypická):

amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, paliperidon, sertindol, sulpirid, ziprasidon, zotepin, loxapin



ANTIPSYCHOTIKA I.GENERACE

Omezení antipsychotik I. generace:

- horší omezení některých příznaků (negativních symptomů, kognitivní dysfunkce)
- pozitivní příznaky odolné k terapii u 15–48% pacientů
- motorické NÚ (irreversibilní tardivní dyskinezy u 5–10% pacientů dlouhodobě léčených)
- afektivní NÚ (rozladěnost, neprožívání radosti)
- špatná adherence (jen 30% pacientů užívá pravidelně v průběhu dlouhodobé léčby)

ANTISYCHOTIKA II.GENERACE

- **specifičtí antagonisté D2 a D3 receptorů -sulpirid, amisulprid, (tiaprid)**
- **antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů (SDA) - risperidon, ziprasidon, sertindol, loxapin (Adasuve – inh.)**
- **multireceptoroví antagonisté (MARTA) - klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin**
- **parciální agonisté D2/D3 receptorů a antagonisté serotoninových receptorů – aripiprazol, cariprazin (Reagila)**

ANTIPSYCHOTIKA II. GENERACE – VÝHODY

Lepší účinnost:

u rezistentních pacientů +(+)

negativních příznaků ++

kognitivní dysfunkce ++

Méně klinicky relevantních motorických NÚ (EPS) +++

Méně nežádoucích afektivních účinků +(+)

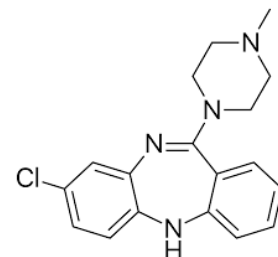
Lepší adherence ++

Větší subjektivní spokojenost a kvalita života ++

KLOZAPIN

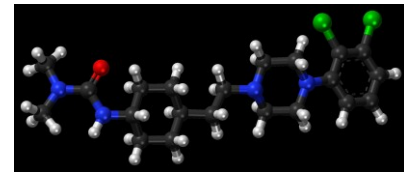
„Specifické postavení mezi AP“ – nejvyšší účinnost, kvůli možným závažným (ale vzácným) NÚ je indikován jako 3. volba.

Alespoň v začátku léčby, ale ideálně i v udržovací léčbě, se doporučuje měření plazmatické koncentrace.



Kariprazin (cariprazine)

- nejnovější AP v ČR (2018)
- účinnost v léčbě predominantních negativních symptomů schizofrenie
- efekt v léčbě akutní exacerbace schizofrenie, zlepšení psychosociálního fungování pacient, účinnost v prevenci relapsu
- dobrá tolerance léčby
- indikace: schizofrenie u dospělých pac.



DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ INJEKCE:

„depoty“

Klasické:

zuclopenthixol (Cisordinol cca á 3 týdny)

haloperidol (Haloperidol dekanoát cca á 3-4 týdny)

flufenazin (Moditen, Afluditen cca á 3 týdny)

flupenthixol (Fluanxol cca á 3 týdny) – efekt i na náladu

Atypické:

risperidon (Risperdal Consta á 2 týdny)

paliperidon (Invega á měsíc, Trevicta á 3 měsíce)

olanzapin (Zypadhera cca á 3 týdny), postinjekční syndrom (anticholinergní delirium)

aripiprazol (Abilify Maintena á měsíc)



DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ INJEKCE:

- Dobře zjistitelná nonkompliance.
- Zavádět na injekci, až vidíme efekt a snášenlivost p.o. medikace.

- Vhodné pro pacienty s počátečními stadii i chronické pac.

(Klasické depoty se aplikovaly spíše chronickým pac., nové depoty i pacientům s poč. stadii.)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AP

- Odvíjí se od působení antipsychotik přes různé přenašeče/receptory v různých místech mozku
- Různá antipsychotika působí na různé receptory v různé (někdy i téměř žádné) míře
- DOPAMIN – všechna AP:
- **Polékový extrapyramidový syndrom/parkinsonismus**
- **dystonie, dyskinézy, rigidita, akathizie** (nejvíce haloperidol, risperidon, amisulprid)
- **Oploštění emocí a kognitivní NÚ**
- **Hyperprolaktinemie** – ženy: galaktorhea, poruchy menstr. cyklu, muži – většinou klinicky němé, gynekomastie; užívá poctivě léky?
→ odběr prolaktinu, který u určitých AP vždy zvýšený

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AP

- ACETYLCHOLIN – rozmazané vidění, sucho v ústech, zácpa, retence moči (olanzapin, kromě sucha v ústech i klozapin)
- Další NÚ:
- Nadměrné slinění (clozapin) (agonistické působení na muskarinových M4 rec.)
- Ortostatická hypotenze (quetiapin)
- Poruchy srdečního rytmu (klasická AP)
- Kardiální potíže, prodl. QT intervalu na EKG (sertindol)
- Zvýšení chuti k jídlu (olanzapin, ale i klozapin)
- Narušení metabolismu glukózy, diabetes (může být dáno i pasivním způsobem života schizofreniků) (olanzapin)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AP

- Další:
- Negativní ovlivnění lipidového spektra – zvyšuje se „zlý cholesterol“, hodnota tuků v krvi (ola, klo)
- Vzácně snižování snižování počtu bílých krvinek, pak náchylnost k infekcím (klo), kontroly KO
- Epileptogenní a trombogenní potenciál (ola, klo, zotepin)
- Depresogenní vliv risperidonu

Časté dotazy pacientů

- Můžu z antipsychotik tloustnout?
- Můžou mně antipsychotika způsobovat impotenci?
- Můžu být z léků unavený?
- Můžu být z léků nesoustředěný?
- Může se mně z léků točit hlava?
- Můžou mně léky zhoršovat paměť?
- Můžou mně antipsychotika zkrátit život?

Časté dotazy pacientů

- Opravdu musím léky užívat, když se necítím nemocný?
- Když se cítím dobře, nebo se naopak cítím unavený, můžu dávku vynechat?
- Co dělat, když si zapomenu léky vzít?
- Když se cítím úzkostný, můžu si sám léky navýšit?
- Můžu být na lécích závislý?

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN V PSYCHIATRII (Therapeutic drug monitoring – TDM)

- Kvantifikace plazmatické koncentrace léku za účelem optimalizace dávky
- **Indikace k TDM antipsychotik:**
- ?? po zahájení léčby nebo změně dávky
- Vyloučení pseudofarmakorezistence (běžná dávka a nedost. efekt, před záměnou AP)
- Výrazné než. účinky při běžných dávkách
- Podezření na nonadherenci
- Kombinace léků s potenciálem lékové interakce
- Problémy při změně z originálu na generikum
- U nemocných s genetickými odchylkami v metabolismu léků
- Pacienti s farmakokineticky relevantními komorbiditami (jaterní, renální, KV onemocnění)
- Speciální skupiny pacientů (děti, těhotné, senioři, forezní, mentálně ret.)

Silně doporučeno: olanzapin, klozapin

(Hiemke, Baumann at al., AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011, Pharmacopsychiatry 2011; doplnění 2017)

Poznámka do praxe

- Ovlivnění plazmatických koncentrací antipsychotik (klozapin, olanzapin) kouřením.
 - Indukce P450 1A2 – kuřák potřebuje v udržení stejné plazmatické koncentrace až dvakrát vyšší dávku než nekuřák.
-

- Kofein jako inhibitor tohoto enzymu dělá opak, ale pouze při 3-4 a více šálcích kávy denně, míra ovlivnění je menší
 - zvyšuje plazm. koncentraci max. o 20%.

THYMOPROFYLAKTIKA – STABILIZÁTORY NÁLADY

Látky snižující frekvenci a intenzitu manických, depresivních, smíšených epizod afektivních epizod:

lithium

antiepileptika (karbamazepin, valproát, lamotrigin)

některá atypická antipsychotika (quetiapin, olanzapin, aripiprazol)

STABILIZÁTORY NÁLADY

Lithium (Li):

- kromě thymoprofylaxe účinné antimanikum
- má antidepresivní účinek a antisuicidální efekt
- sledovat funkce **ledvin a štítné žlázy**
- měření terap. hladin
- NÚ: nejčastěji žízeň, časté močení, příbytek na váze, struma, třes, gastrointestinální potíže

Antiepileptika:

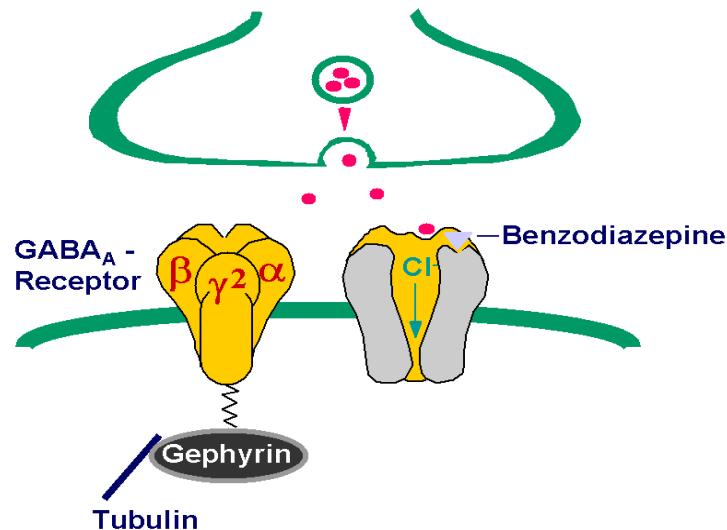
- převzata od neurologů na základě pozorování (pozitivní vliv na výkyvy nálady u epileptiků)
- známy terapeuticky účinné hladiny v krvi, možné je pravidelně měřit
- NÚ: ovlivnění jaterních funkcí, kožní komplikace (lamo), teratogenita (kongenitální malformace u dětí matek, které tyto látky v graviditě užívaly)

U těhotných žen doporučována AP (olanzapin), nikoliv Li a antiepileptika.

ANXIOLYTIKA - BZD

Látky potlačující úzkost:

- **benzodiazepinová anxiolytika** (benzodiazepiny, BZD)
- posilují inhibiční účinek kyseliny gama aminomáselné (GABA), což je hlavní inhibiční neurotransmitter v mozku.



ANXIOLYTIKA - BZD

- působí rychle, vysoce účinná anxiolytika, sedativa, mají vyjádřený relaxační a antikonvulzivní účinek
- Léčba akutních i chronických úzkostí a panických stavů, ale pro dlouhodobou léčbu nejsou BZD ideální - prosazována antidepressiva
- účinné hlavně na tělesné příznaky, méně na psychické příznaky (obavy, úzkosti), kde účinnější AD

ANXIOLYTIKA - BZD

Dělení dle délky vylučovacího poločasu:

dlouhý (>18 hod):

- možná kumulace, méně často závislost, abstinenční syndrom mírný
- diazepam (f.o. Diazepam), klonazepam (f.o.Rivotril)

střední (12-18 hod.):

- oxazepam (f.o. Oxazepam), bromazepam (f.o.Lexaurin), alprazolam (f.o.Neurol)

krátký (<12 hod.):

- triazolam (f.o. Halcion), midazolam (f.o.Dormicum)

Dělení dle intenzity hypnosedativního působení:

- ✓ **nejnižší oxazepamu**
- ✓ **nejvyšší u BZ hypnotik, např. nitrazepamu (f.o. Nitrazepam), diazepamu a bromazepamu**

ANXIOLYTIKA - BZD

Nežádoucí účinky BZD:

- sedace a ospalost v průběhu dne
- únava, závratě, hypotenze, pády
- kongenitální malformace rtů a patra plodu (?)
- abstinenční syndrom

Psychické nežádoucí účinky BZD:

- závislost
- anterográdní amnézie a narušení kognice (časté lehké postižení soustředění a výpadky paměti)
- paradoxní odtlumení agresivity
- rozvoj úzkosti a nespavosti po vysazení, často ve vyšší intenzitě než bazálně (rebound fenomén)

ANXIOLYTIKA - BZD

Příznaky z odnětí BZD:

- příznaky běžné u úzkostných stavů
- příznaky relativně specifické
 - narušení percepce
 - depersonalizace, derealizace, halucinace
 - změna citlivosti (brnění, trnutí, pocit, že něco leze po kůži, přecitlivělost na zvuk, světlo, pachy a chutě, tinnitus)
- psychotické symptomy - zmatenost, delirium
- konvulze

HYPNOTIKA

Psychotropní látky navozující spánek, v nižších dávkách sedaci, případně potlačení úzkosti

- **prodlužují spánek**
- **urychlují usnutí**
- **snížují počet nočních probouzení**

Dělení - dle generací

vyšší generace specifitější, lépe snášena, bezpečnější

- I. generace - barbituráty
- II. generace - benzodiazepinová hypnotika
- III. generace- tzv. **Z hypnotika** – zopiklon, zolpidem, zalepton

Dříve se uvádělo, že Z hypn. nedělají závislost, dnes už z praxe víme, že to není zcela pravda.

PSYCHOSTIMULANCIA

Psychotropní látky, zvyšující či upravující vigilitu vědomí

- mechanismus působení - zvýšení koncentrace katecholaminů v CNS
- amfetaminy – např. methylfenidát (Ritalin, Concerta)
- (atomoxetin - NRI (Strattera – indikace i u dospělých))

Indikace:

- Narkolepsie (náhlé upadání do spánku během dne)
- **porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD u dětí)** – mechanismus působení není přesně znám

Při preskripci zvláštní opatření (předpis na zvláštní recept, preskribce evidována, zvýšeně kontrolována)

PSYCHOSTIMULANCIA

Nežádoucí účinky:

- nespavost, nechutenství , tachykardie, hypertenze, sucho v ústech, rozšíření zornic

Psychické nežádoucí účinky stimulantů:

- zvýšená dráždivost
- úzkost
- možnost provokace psychózy

NEUROPROTEKTIVA

látky chránící neurony před poškozením, zvyšují metabolismus a krevní průtok, pozitivně ovlivňují kognitivní funkce

Dělení:

- nootropika - zvyšují aktivitu neuronů, prokrvení, upravují kvantitativní a kvalitativní poruchy vědomí, zlepšují a poruchy paměti a učení: **piracetam** (f.o. Piracetam, Nootropil), **pyritinol** (f.o. Encephabol, Enerbol), **Ginko biloba**
- vazodilatancia - zlepšují prokrvení, snižují srážlivost: **pentoxifylin** (f.o. Agapurin), naftidrofuryl (f.o. Enelbin)
- antioxydancia - vychytávači volných radikálů (**E, C vitamin, melatonin**)
- antiglutamátergní látky - **memantin** (f.o. Ebixa)

KOGNITIVA

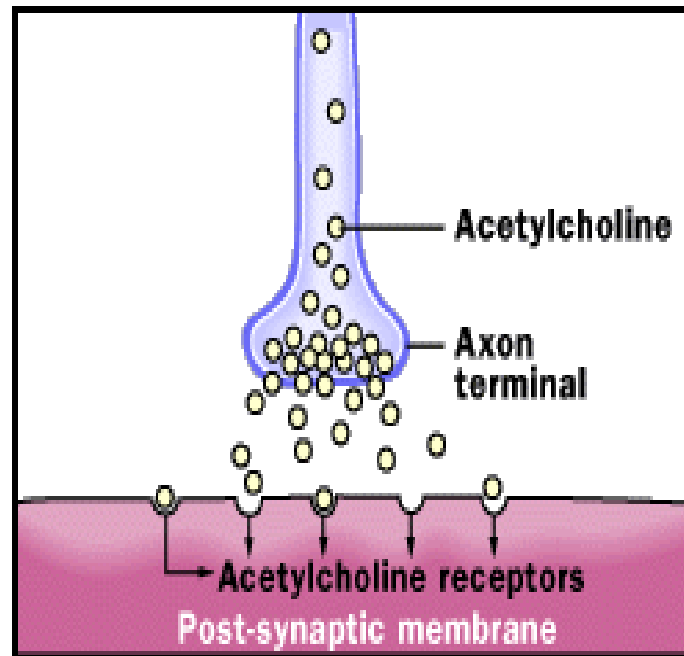
- **Léky zvyšující různými mechanismy dostupnost acetylcholinu v CNS**
- nejdůležitější mechanismus: inhibice cholinesteráz (enzym odbourávající acetylcholin)
- **donepezil** (Aricept), **galantamin** (Reminyl), **rivastigmin** (Exelon)

Indikace:

- **lehké a středně pokročilé Alzheimerovy demence**, ověřovány u ostatních demencí
- zpomalují průběh, u části přechodné zlepšení kognitivních funkcí, chování, aktivit všedního života a emotivity

Vedlejší účinky – z oblasti gastrointestinálního traktu

Neuropřenašeč acetylcholin na nervových synapsích – u Alzh. nemoci je jeho nedostatek



©2000 How Stuff Works

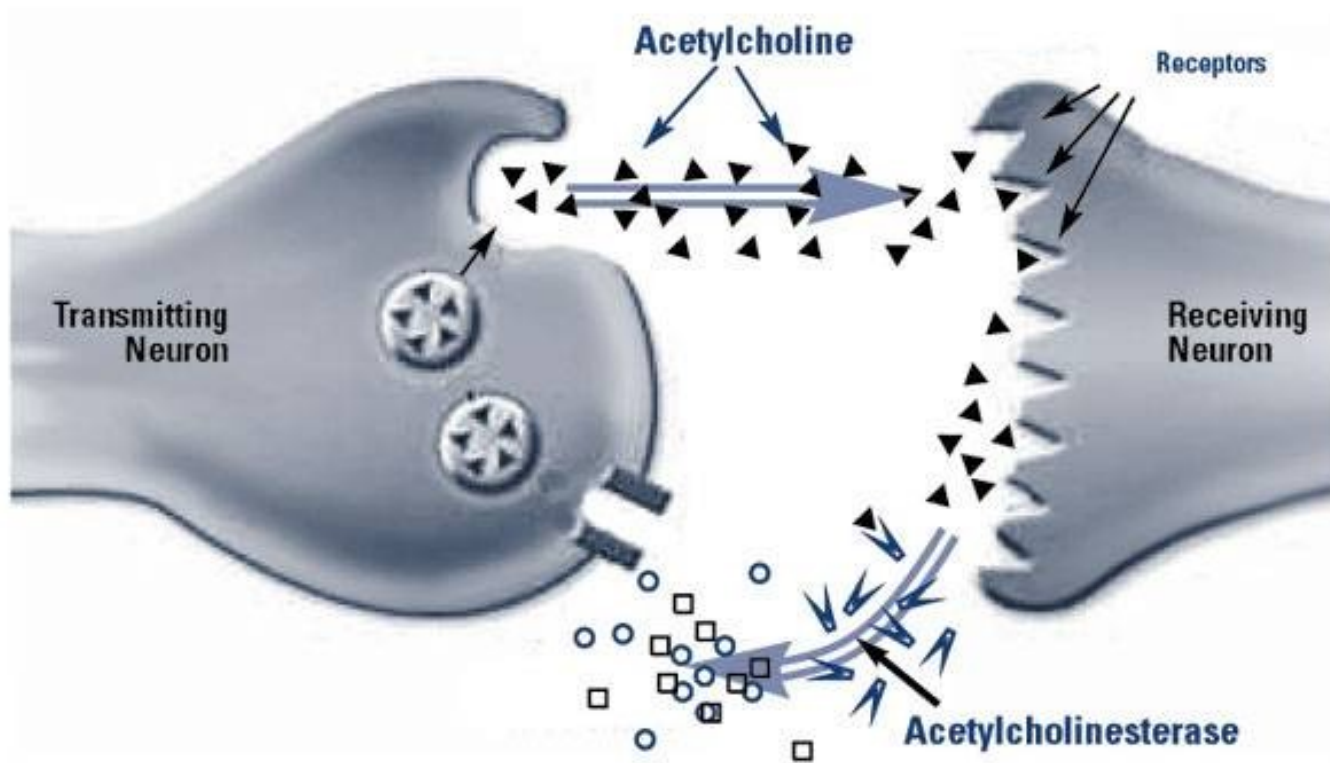


Fig. 1. After signalling, acetylcholine is released from receptors and broken down by acetylcholinesterase to be recycled in a continuous process.

NEUROSTIMULAČNÍ METODY(ECT, rTMS a další)

ECT - definice

- Nefarmakologická léčebná metoda
- Principem je vyvolání epileptického paroxysmu pomocí speciálně upraveného elektrického proudu procházejícího mozkiem pacienta, který je v celkové anestezii.

Hrdlička in Raboch et al. 2001; Ryšánek 2006, Kennedy et al. 2009

ECT - historie

- Rok 46 - terapeutické příkládání rejnoka elektrického k hlavě pacientů s bolestmi hlavy
- Rok 1933 - inzulinová komata, během nichž někteří pacienti prodělali epileptický paroxysmus.
- Rok 1938 - ECT byla poprvé použita v Římě

ECT – mechanismus účinku

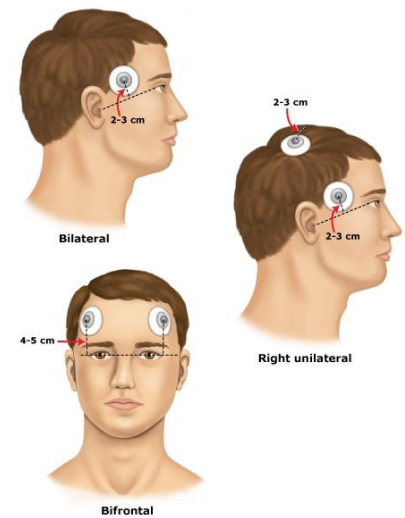
- Přesný mechanismus účinku zůstává přes mnohé dílčí poznatky ne zcela objasněn.
- Je však známo, že ECT ovlivňuje hladiny neuropřenašečů (GABA, serotoninu, dopaminu, noradrenalinu, endogenních opiátů), hormonů, mění průtok krve mozky, prostupnost buněčných membrán, ovlivňuje genovou expresi a tvorbu buněčných proteinů, např. zvyšuje syntézu BDNF.

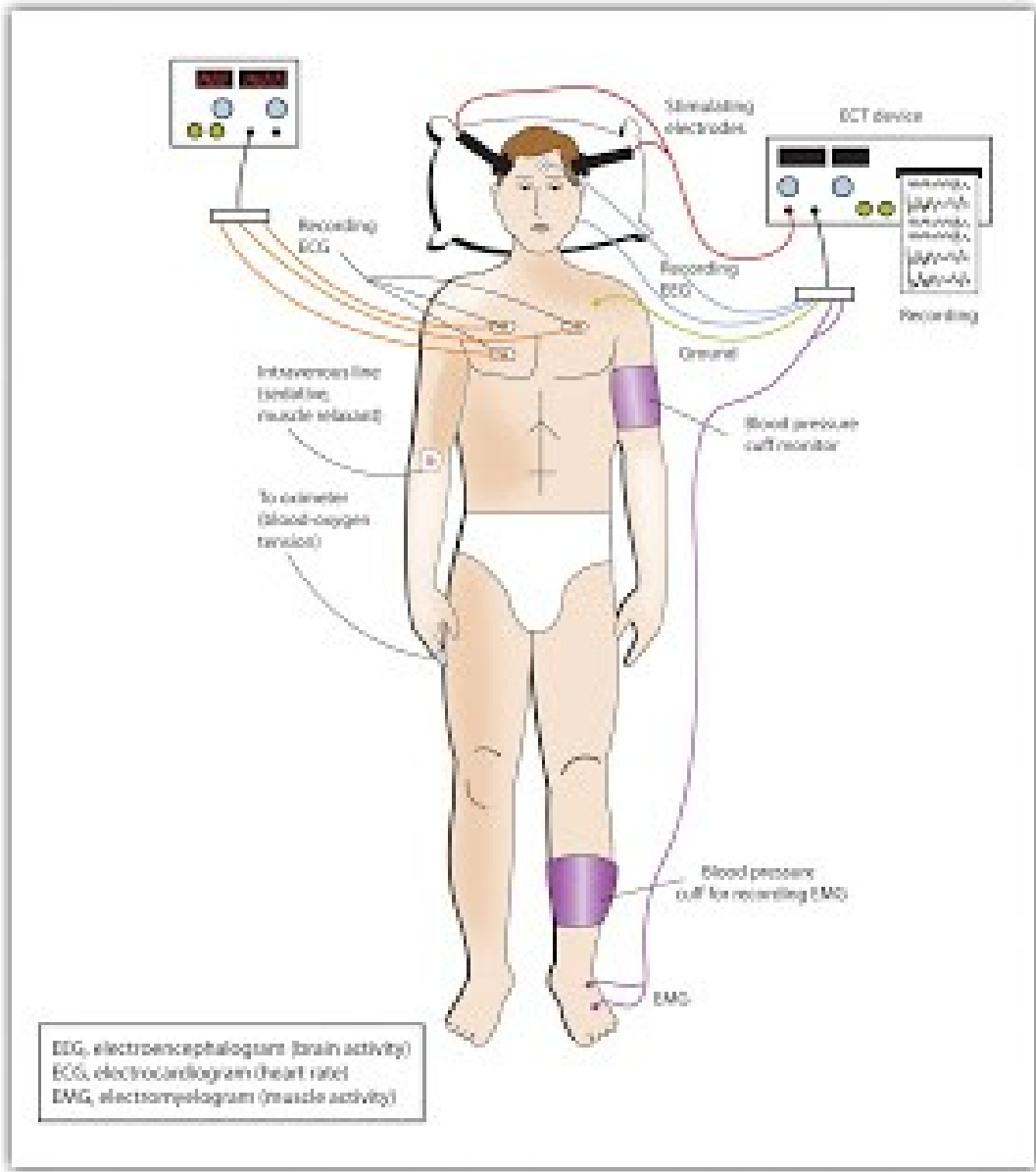
ECT – aplikace

- Informovaný souhlas s ECT (s výjimkou vitální indikace).
- Laboratorní testy a interní vyšetření.
- Příprava pacienta: alespoň 8 hodin před zákrokem zajistit lačnění a žíznění, zákaz kouření.
- Premedikace: atropin 1mg s.c. ke zmírnění sekrece z dýchacích cest asi 30 až 45 minut před zákrokem (event. i.v. bezprostředně před ním).

ECT – aplikace

- Tým:
 - Psychiatr (velmi těžká úloha psychiatra 😊)
 - 2 psychiatrické sestry
 - Anesteziolog
 - Anesteziologická sestra
- Pacient leží na lehátku, zajištěn periferní žilní vstup
- Přiloženy elektrody k aplikaci elektrického stimulu a ke snímání paroxysmálního EEG a EKG
- 2 způsoby přiložení elektrod:
 - unilaterální (jedna elektroda přiložena ke spánku nedominantní hemisféry a druhá na stejnou stranu v oblasti vertexu)
 - bilaterální (elektrody přiloženy bitemporálně nebo bifrontálně)
- Je nutné sledovat odpor, který se snižuje pomocí EKG gelu.



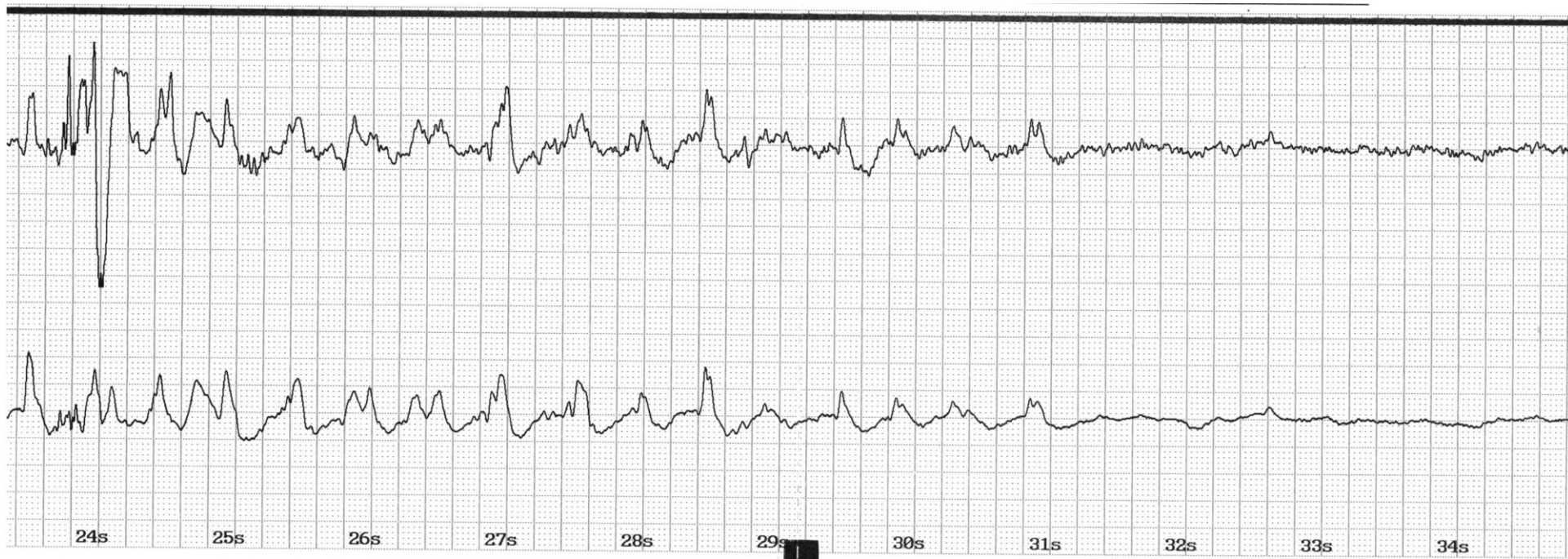
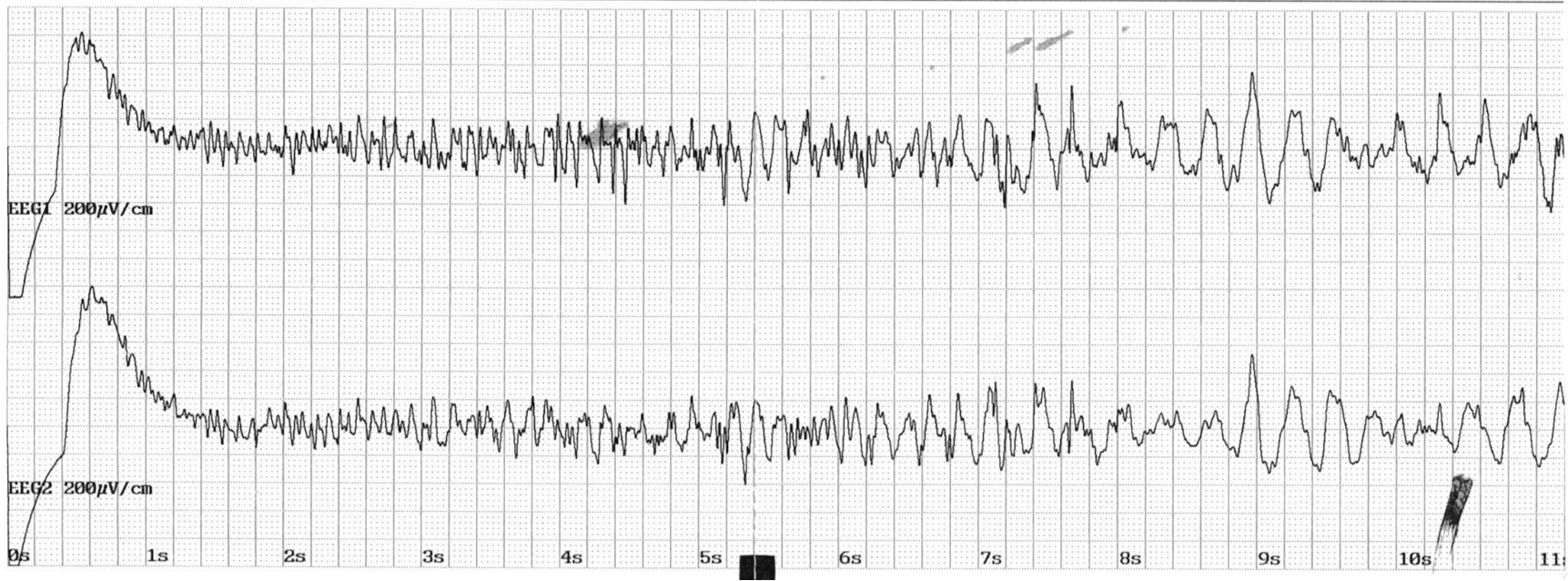


ECT – aplikace

- Anestezie (propofol) a myorelaxace (sukcinylcholin jodid)
- Oxygenace sledována pulsním oxymetrem
- Po nástupu myorelaxace (po odeznění fascikulací svalstva) je oxygenace přerušena, pacientovi je vložen do úst roubík a aplikuje se modifikovaný elektrický stimulus, který se skládá z krátkých pravoúhlých pulsů. Šířka těchto pulsů je zpravidla jedna milisekunda, frekvence je 70 Hz. Celý stimulus trvá 0,5 až 8 sekund. Na přístroji se nastavuje velikost náboje v procentech, přičemž 100% je 504 mC. Ostatní parametry nastavuje přístroj (v současnosti 2. nebo 3. generace) automaticky.

ECT – aplikace

- Po aplikaci stimulu se sleduje průběh epileptického paroxysmu na EEG a také jeho průvodní jevy (rezidua křečí) na pacientovi. Paroxysmus by měl trvat alespoň 20 až 30 sekund a ne déle než 2 až 3 minuty
- Po odeznění konvulzí je pacient znovu oxygenován, poté je vzbuzen, uložen do stabilizované polohy a minimálně ještě jednu hodinu nepřetržitě sledován sestrou



ECT – průběh léčby

- Akutní léčba: užívá se většinou 6 až 12 aplikací (maximálně 20) s frekvencí jedenkrát denně až jedenkrát za dva týdny (většinou však třikrát týdně).
- Pokračovací a udržovací léčba: používá se spíše výjimečně, většinou s frekvencí jedenkrát měsíčně.

ECT - indikace

- **Depresivní porucha** (především farmakorezistentní a s psychotickými příznaky) (účinnost 60-90%)
- Manické epizody
- **Schizofrenie** (především s výraznými afektivními nebo **katatonními** příznaky) (účinnost okolo 30%)

ECT - kontraindikace

- Absolutní kontraindikace neexistují, vždy je třeba individuálně posoudit riziko vs. přínos
- Dříve se mezi absolutní KI uvádělo:
 - zvýšený intrakraniální tlak
 - akutní CMP nebo stav do tří měsíců po CMP
 - intrakraniální nebo aortální aneurysma
 - intolerance anestezie

ECT – nežádoucí účinky

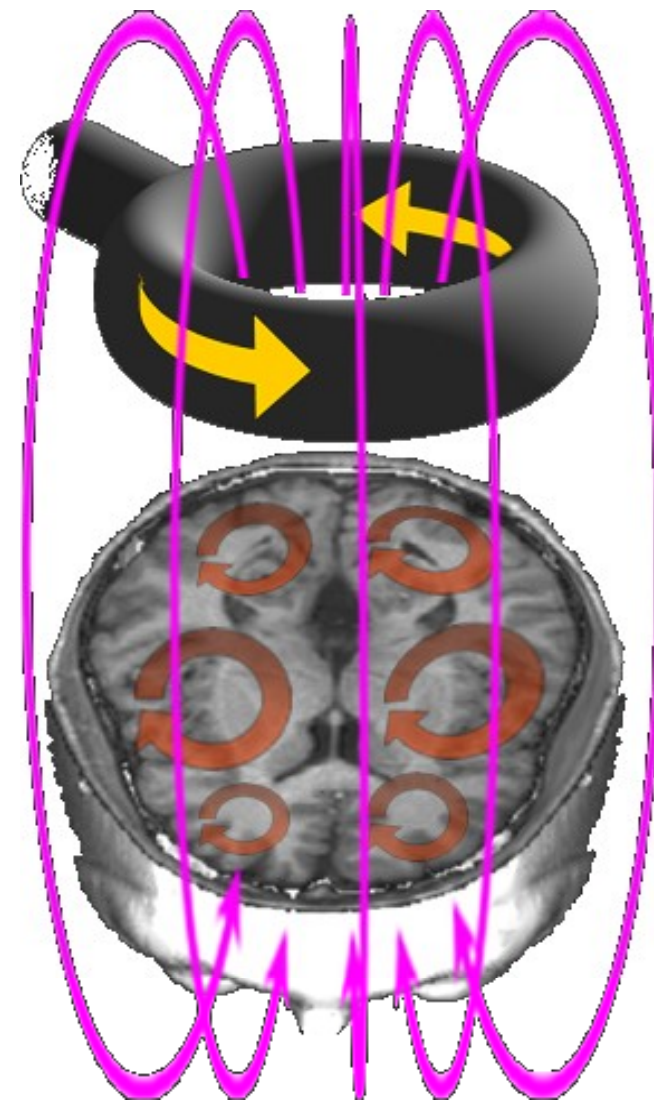
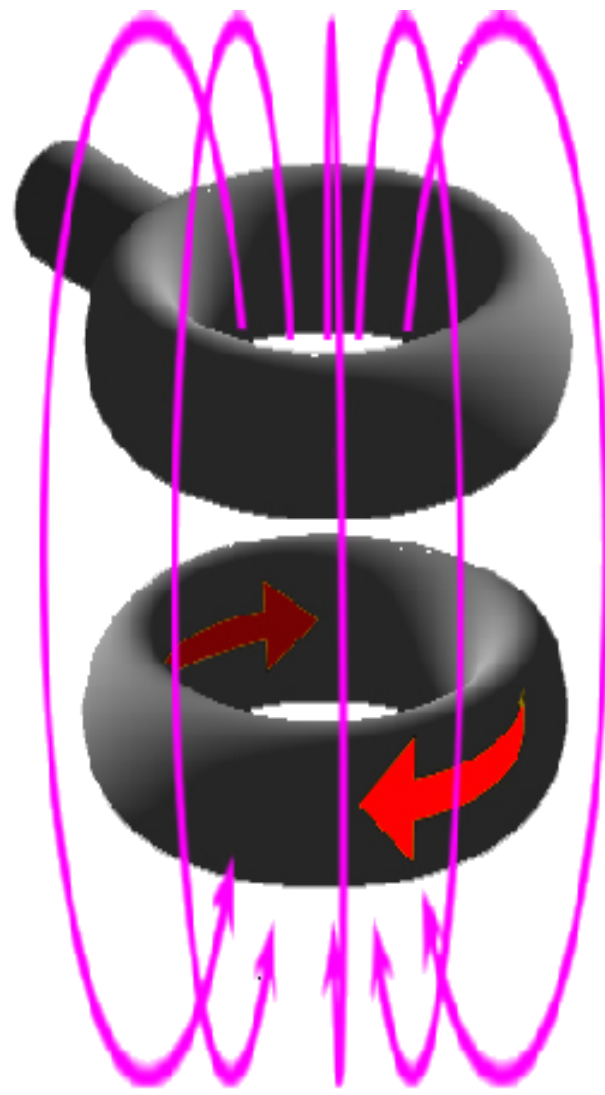
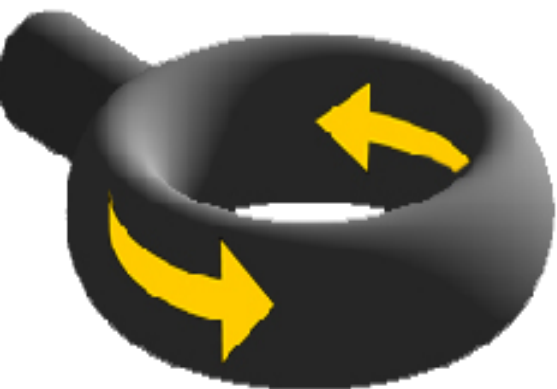
- Přechodné poruchy paměti
- Bolesti hlavy
- Bolesti svalů
- Nausea
- Vzácné nežádoucí účinky jako apnea, arytmie, aspirační bronchopneumonie

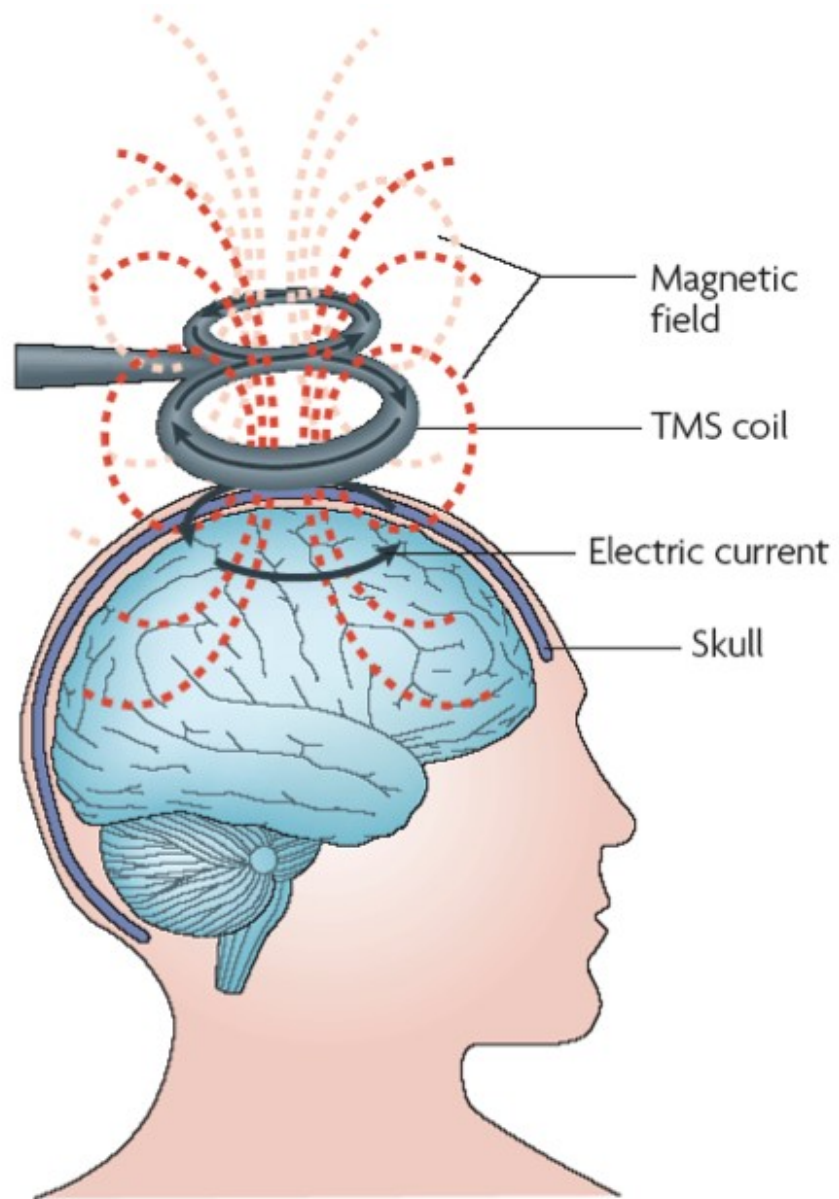
rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

- nefarmakologická léčebná metoda
- principem je ovlivnění činnosti mozku indukcí sekundárního elektrického proudu prostřednictvím magnetického pole

rTMS – základní principy

- Probíhá-li cívkou el. proud, dochází v jejím okolí k indukci magnetického pole.
- Toto magnetické pole indukuje sek. el. proud v jakémkoli vodivém prostředí, které se nachází v jeho blízkosti (vč. mozku pacienta) /Faradayův zákon elektromagnetické indukce/.
- Směr tohoto sek. el. proudu je opačný ke směru proudu primárního /Lenzův zákon/.





rTMS – základní principy

- Přesný mechanismus účinku rTMS je i přes mnohé dílčí poznatky ne zcela jasný.
- Je však známo, že rTMS ovlivňuje excitabilitu a metabolismus neuronů a působí hemodynamické změny.

rTMS – přístrojové vybavení a parametry stimulace

- TMS přístroj se skládá ze stimulátoru a cívky spojené kabelem.
- Cívky jsou několika typů, osmičkové umožňují stimulovat oblast 3 cm do délky, 2 cm do šířky a asi 2 cm do hloubky.
- Nejdůležitějším parametrem je frekvence, podle ní se rTMS dělí na:
 - nízkofrekvenční ($f \leq 1$ Hz, snižuje kortikální excitabilitu neuronů) – **sluchové halucinace**
 - vysokofrekvenční ($f > 1$ Hz, zpravidla 5 až 25 Hz, zvyšuje kortikální excitabilitu neuronů) – **deprese, negativní příznaky SCH**



rTMS - aplikace

- Pacientovi je k hlavě přiložena stimulační cívka.
- Elektrický proud o 500 J prochází cívkou. Tento puls trvá asi 200 až 300 ms a indukuje ve své blízkosti magnetické pole trvající asi 100 až 200 ms o intenzitě asi 2 Tesla (to je zhruba 40 000 krát více než je magnetické pole Země).
- Toto se během jednoho sezení mnohokrát opakuje (proto repetitivní TMS).

Přikryl 2006, Daskalakis et al. 2008, Kennedy et al. 2009



rTMS – průběh léčby

- Akutní léčba: aplikace zpravidla jedenkrát denně po dobu několika týdnů (dva až šest). Bezpečná je i aplikace dvakrát denně.
- Pokračovací a udržovací léčba.

rTMS – indikace v psychiatrii

- **Depresivní porucha**
- **Schizofrenie**
 - rezistentní sluchové halucinace
 - negativní příznaky
- **Mánie**
- **Posttraumatická stresová porucha**
- **Generalizovaná úzkostná porucha**
- **OCD**
- **Mentální bulimie**
- **Craving**
- **ADHD u dospělých**

rTMS - kontraindikace

- Pouze několik kontraindikací.
- Osobní a významná RA epilepsie, patologický EEG záznam (KI vysokofrekvenční rTMS)
- Intrakraniálně umístěné kovové objekty (vyjma úst)
- Pacemakery a lékové pumpy
- Dříve se udávala gravidita

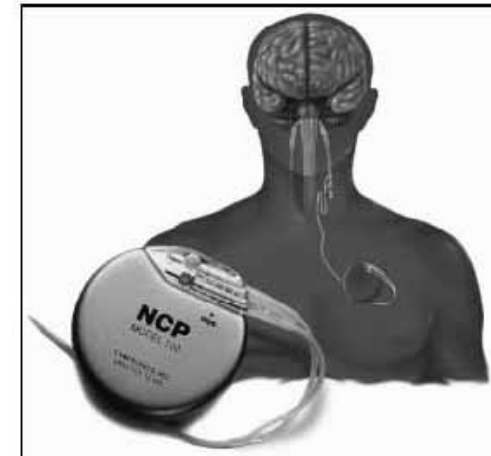
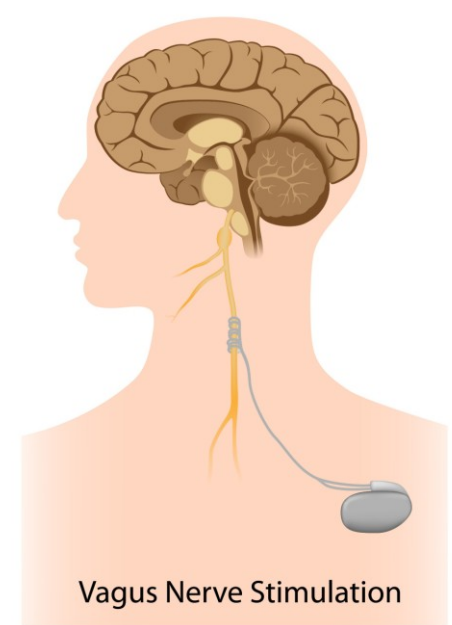
rTMS – nežádoucí účinky

- Dobře tolerovaná
- Vyvolání epileptického paroxysmu
- Bolesti hlavy (mírné a přechodné).
- Bolest v místě stimulace (opět mírná a přechodná).
- Zvýšení sluchového prahu (přechodně).
- Přesmyk z deprese do mánie.
- Vyvolání psychotické symptomatiky.

Další metody - VNS

- Stimulace levého nervu vagu (VNS):
 - K levému NV je implantována elektroda
 - elektroda je spojená vodičem s pulsním generátorem, který je implantován infraklavikulárně.
 - Generátor intermitentně vysílá k NV elektrické signály.

Použití: spíše experimentálně,
deprese

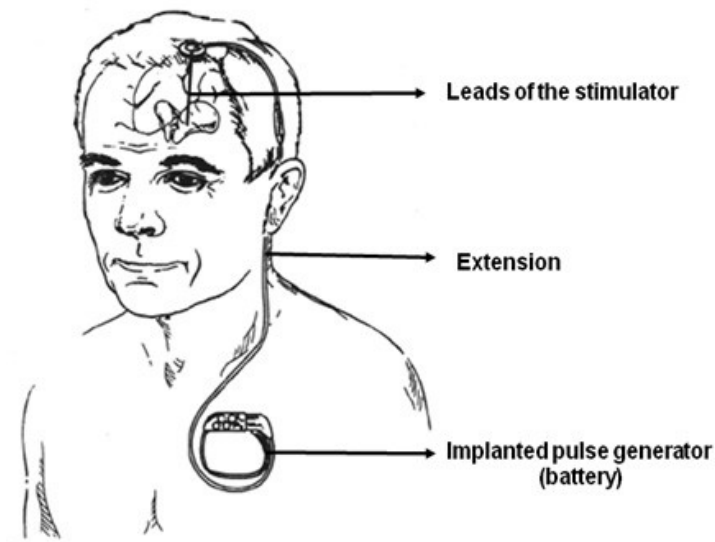
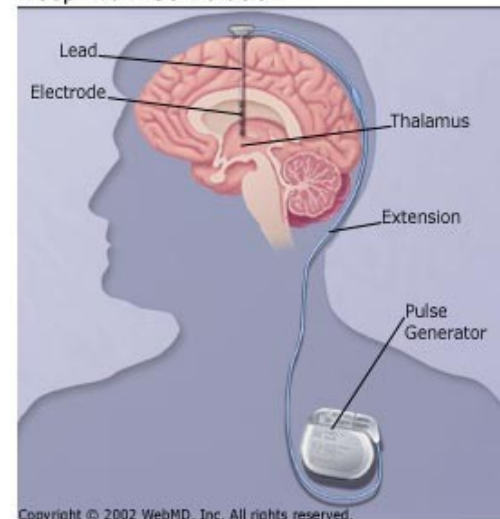


Další metody - DBS

- Hluboká mozková stimulace (DBS):
 - neurochir. implantace elektrod
 - elektrody jsou spojené vodičem s generátorem elektr.pulsů

Použití: spíše experimentálně, deprese, v neurologii mnohem větší význam

Deep Brain Stimulation



LÉČBA SVĚTLEM, SPÁNKOVÁ DEPRIVACE

- vychází z předpokladu narušených biorytmů
- hlavní indikací sezonní depresivní porucha (rekurentní deprese, v našich zeměpisných podmínkách začíná na podzim a končí na jaře)
- převládá pokles aktivity, prodloužený spánek, časté přejídání , podrážděnost, konfliktovost
- indikována také v léčbě depresivní epizody nesezónního charakteru, často přídatná léčba k antidepresivům, urychlí event. posílí antidepresivní účinek

PSYCHIRURGIE

- Kontroverzní
- Chirurgické odnětí různých částí mozku (např. kapsulotomie, cingulotomie, leukotomie)
- Různé indikace
- NÚ: inkontinence, zhoršení kognitivních funkcí, křeče, hmotnostní příbytek, ...
- Dnes: DBS



FYTOTERAPIE

- **Třezalka – antidepressivní účinek** (působí přes serotoninové receptory, nekombinovat např. se SSRI)
- Šafrán – antidepressivní účinek?
- Chmel, kozlík, mučenka, meduňka – hypnosedativní účinky
- **Gingko biloba (jinan dvoulaločný) – nootropikum**, zlepšuje poruchy paměti, zlepšuje schopnost učení



Šafrán setý
krokus



© Sharkan



Meduňka