

ANTIDEPRESÍVA, HYPNOTIKÁ, ANXIOLYTIKÁ, PSYCHOSTIMULANCIÁ

Ján Mojžiš

Univerzita P.J. Šafárika
Lekárska fakulta
Ústav farmakológie
Košice



Depresia

- **depresia a mánia** ⇒ afektívne psychické poruchy
⇒ patologická zmena nálady



Vincent van Gogh_

Depresia

- medzi najčastejšie ochorenia
- celoživotná prevalencia – 10-30% ženy, 7-15% muži
- často rekurentný priebeh s vysokou morbiditou a mortalitou
- začína zvyčajne medzi 20.-35. rokom života
- charakterizovaná depresívnou náladou a komplexom príznakov

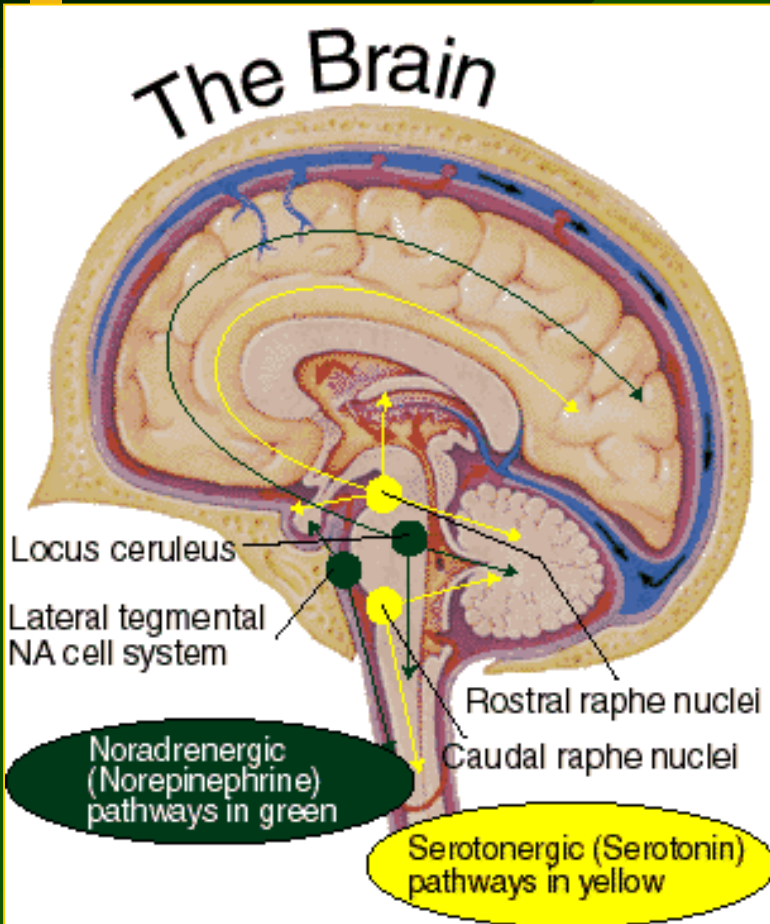


Príznaky depresie

- **apatia**
- **smútok**
- **strata životného optimizmu**
- **insomnia alebo hypersomnia**
- **neschopnosť koncentrovať sa**
- **myšlienky na smrť**
- **samovražedné sklony**
- **únava, pokles libida**

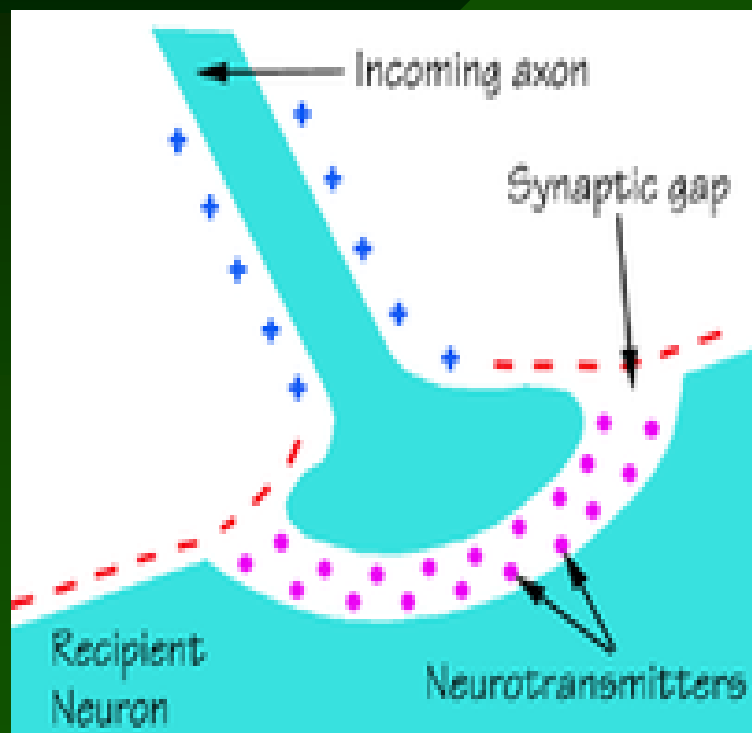
- **Ľahká depresívna epizóda** – zvládnuteľná zvyčajne ambulantne, nie vždy vyžadujúca antidepresíva
- **Stredne ťažká depresívna epizóda** – zvyčajne vyžadujúca podávanie antidepresív
- **Ťažká depresívna epizóda s/bez psychotických príznakov** – vyžadujúca si antidepresíva, často aj antipsychotiká

Teória monoamínových neurotransmitterov

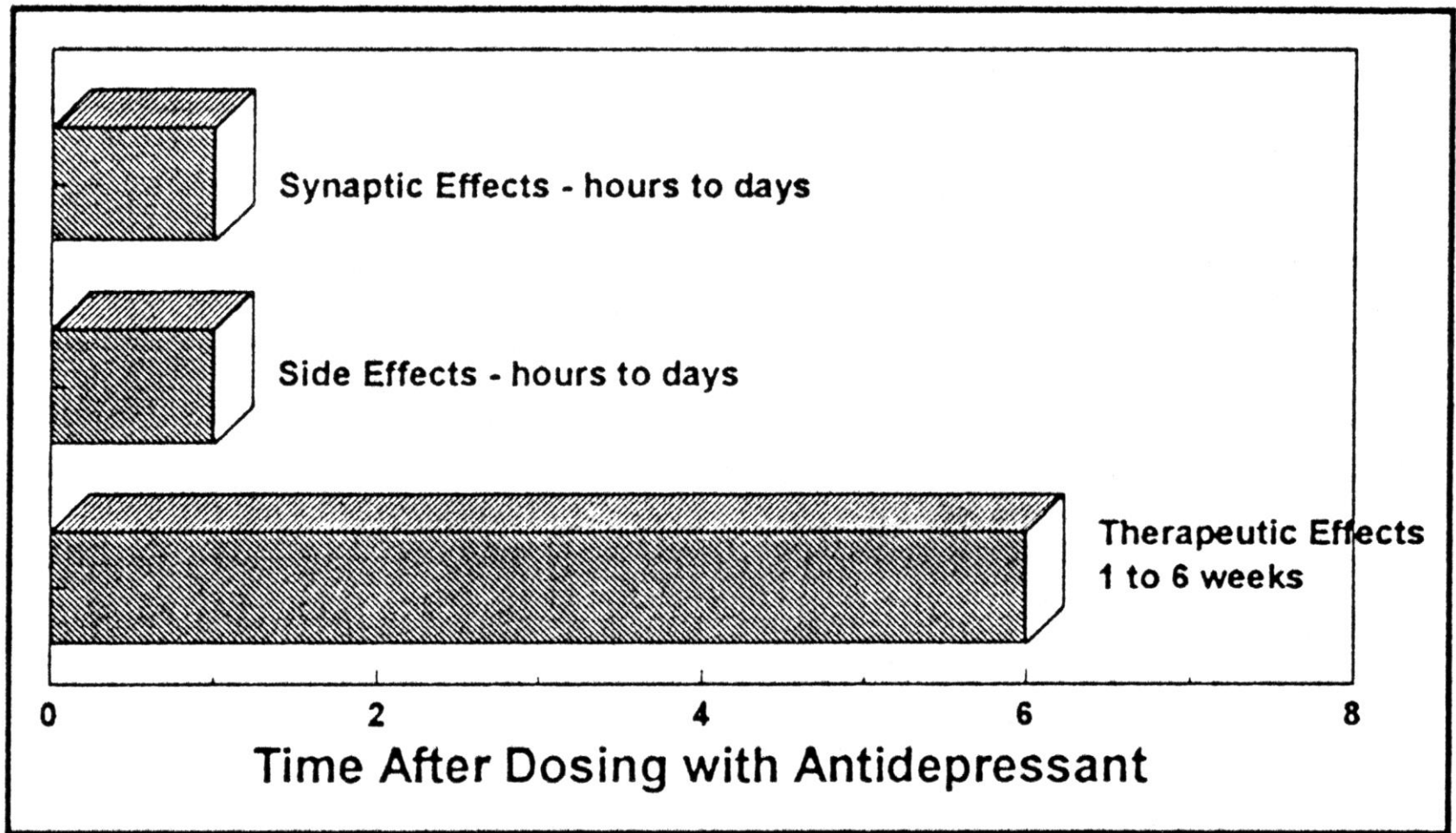


- **5-HT** a **NA**, **dopamín** produkujúce centrá a interaktívne dráhy sú porušené alebo v nerovnováhe vo vzťahu k senzitivite receptorov a k inhibičným mechanizmom
- **hypotalamus** sa stáva **dysfunkčným**

Spochybzenie teórie



- časový „sklz“ medzi aplikáciou liečiv a objavením sa farmakologický účinkov
- antidepresíva \uparrow množstvo neurotransmitterov takmer okamžite \Rightarrow antidepresívny účinok až po niekoľkých týždňoch



Onset of action of antidepressants. Synaptic effects and side effects of antidepressants begin before therapeutic effects are observed.

Teória neurotransmitterových receptorov

- **deplécia neurotransmitterov \Rightarrow „up-regulation“ receptorov**
- **aplikácia antidepresív \Rightarrow zvýšenie dráždivosti receptorov \Rightarrow „down-regulation“ receptorov**
- **symptómy depresie ustupujú po normalizácii stavu receptorov \Rightarrow časový posun**

Hypotéza o poruchách transdukcie signálu

- depresia sa môže vyskytnúť aj u jedincov s normálnym množstvom neurotransmitterov a receptorov
- systém druhých poslov \Rightarrow miesto nedostatočnej funkcie monoamínového systému
- hovorí sa o úlohe BDNF (brain-derived neurotrophic factor) \Rightarrow trofický faktor pre neuróny
- jeho nedostatok \Rightarrow pri strese alebo depresii, antidepresíva alebo cvičenie zvyšujú jeho hladinu

**Všetky antidepressíva zvyšujú
hladinu neurotransmiterov v
synaptickej štrbine.**

Inhibítory MAO (IMAO)

- IMAO (tymoeretiká) ⇒ prvé klinicky účinné antidepresíva
- klasické IMAO (*tranylcypromín, fenelzín*) ⇒ ireverzibilná a neselektívna inhibícia (typ A aj B)
- z hľadiska antidepresívneho účinku je dôležitá inhibícia **MAO-A**

Použitie IMAO

- využívanie v klinickej praxi \Rightarrow **v súčasnosti žiadné**
- dôvody \Rightarrow NÚ a možné interakcie s:
 - **liekmi** (sympatikomimetiká)
 - **zložkami potravy**
(tvrdé syry, červené víno, káva, konzervované rybie výrobky, strukoviny)
- antidepresívny účinok po 2-3 týždennej terapii

Hlavný NÚ IMAO

- interakcia s potravou ⇒ bohatá na **tyramín**
- inhibícia MAO ⇒ zvýšená plazmatická koncentrácia tyramínu ⇒ sympatikomimetické účinky (zvýšené uvoľňovanie NA)
- **hypertenzná kríza**, niekedy intrakraniálne krvácanie, migrenózne bolesti hlavy

MAOI DIETARY RESTRICTIONS^a

Food	Examples
<i>High Tyramine Content—Not Permitted</i>	
Aged, matured cheeses (unpasteurized)	Cheddar, bleu, Swiss
Smoked or pickled meats, fish or poultry	Herring, sausage, corned beef, salami, pepperoni
Aged/fermented meats, fish, or poultry	Chicken or beef-liver pate, game
Yeast extracts	Brewer's yeast
Red wines	Chianti, burgundy, sherry, vermouth
Italian broad beans	Fava beans
<i>Moderate Tyramine Content—Limited Amounts Allowed</i>	
Meat extracts	Bouillon, consomme
Pasteurized light and pale beers	
Ripe avocado	
<i>Low Tyramine Content—Permissible</i>	
Distilled spirits (in moderation)	Vodka, gin, rye, scotch
American and mozzarella cheeses	Cottage cheese, cream cheese
Chocolate and caffeine beverages	
Fruit	Figs, raisins, grapes, pineapple, oranges
Soy sauce	
Yogurt, sour cream	

RIMA

(Reversible Inhibitors of MAO-A)

- *moklobemid* - špecifická inhibícia MAO-A (reverzibilná)
- inhibuje deamináciu 5-HT, NA, D
- kompletná absorpcia z GIT
- insomnia, nauzea, bolesti hlavy, závrate, dezorientácia, nervozita a agitácia
- vplyv na KVS pri kombinácii s tyramínom je menej závažný

Tricyklické antidepresíva (TCA)

- **imipramín, amitriptilín, nortriptilín, doxepín**
- **tymoleptiká ⇒ dlho boli liekmi voľby pri terapii depresie**
- **zvyšujú hladinu NA, 5-HT a čiastočne D ⇒ inhibícia spätného vychytávania**
- **antidepresívny účinok po 2-3 týždňoch**

TCA

- blokujú tiež M-, H₁- α₁- receptory
 - M-receptory ⇒ suchosť ov ústach, retencia moču, obstipácia, poruchy videnia
 - M+α₁-receptory - tachykardia, hypertenzia, ortostatická hypotenzia, predĺženie QT intervalu, predĺženie vlny T
 - H₁-receptory ⇒ sedatívny účinok TCA; zvyšovanie telesnej hmotnosti.

Toxicita TCA

- ❑ zníženie prahu pre kŕče
- ❑ dysrytmie
- ❑ poruchy vedenia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

- *fluoxetín, citalopram, fluvoxamín, escitalopram, paroxetín, sertralín* – dnes najčastejšie používané
- Blokáda spätného vychytávania 5-HT \Rightarrow \uparrow 5-HT v synaptickej štrbine \Rightarrow vplyv na postsynaptické 5-HT aj presynaptických 5-HT_{1A}
- \uparrow stimulácia 5-HT_{1A} \Rightarrow postupná „down-regulácia“ \Rightarrow \downarrow vplyv na uvoľňovanie 5-HT z presynaptických vlákien

SSRI

- lieky prvej voľby pri liečbe depresie
- depresívne poruchy s úzkostnými stavmi
- výhodné u depresívnych pacientov so somatickou komorbidity (choroby KVS, NCMP, chronické bolesti)
- veľká výhoda – bezpečnosť
- **serotonínový syndróm** – kombinácia s IMAO - život ohrozujúce následky (triaska, svalové zášklby, zmätenosť, bolesť brucha, hnačka, hypertenzia, tachykardia, kolaps)

Fluoxetín

- indikovaný u depresívnych stavov rozličnej etiológie
- aj u pacientov s obsesívno-kompulzívnou poruchou a pri terapii mentálnej bulímie

NÚ

- menej závažné
- GIT - nauzea, anorexia, dyspepsia
- CNS - insomnia ale aj somnolencia, tremor, bolesti hlavy, závrate
- KVS - ortostatická hypotenzia

Citalopram

- Vysoko selektívny pre 5-HT
- Žiadna afinita k to M, H₁ a α_1 receptorom
- Indikácie: depresia, panický strach, bulímia, anorexia nervosa
-
- NÚ
- nauzea, insomnia, sexuálne poruchy u mužov

Paroxetín

- na rozdiel od ostatných SSRI - miernu afinita k muskarínovým receptorom – NÚ (suché ústa, obstipácia)
- terapia veľkej depresívnej epizódy, obsedantno-kompulzívna porucha, panická porucha úzkostné poruchy
- GIT diskomfort (nauzea, vracanie, zápcha, hnačka, sucho v ústach) a sexuálna dysfunkcia - najčastejšie NÚ

NOVŠIE ANTIDEPRESÍVA

- rozširovanie poznatkov o úlohe neurotransmitterov pri rozvoji depresie ⇒
 - maximalizovanie terapeutického účinku
 - minimalizovanie NÚ
- Početné z nich sú elektívne inhibítory spätného vychytávania neurotransmitterov (5-HT, NA, D)

Prehl'ad skupín

- **NDRI** (Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors)
- **SNRI** (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors)
- **NaSSA** (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants)
- **SARI** (Serotonin 2A antagonists/reuptake inhibitors)
- **NRI** (Norepinephrine Reuptake Inhibitors)

Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu (NDRI)

bupropión – slabý inhibítor

- metabolizovaný na aktívny metabolit (silný inhibítor spätného vychytávania NA)
- - vhodný u pacientov, ktorí zle tolerujú SSRI (nespôsobuje sexuálne poruchy)
- potláčanie abstinenčných príznakov u osôb závislých na nikotíne
- KI u pacientov s epilepsiou (prokonvulzívne účinky)

Inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)

venlafaxín – podobný ako TCA

- inhibícia spätného vychytávania:
 - **nzke dávky – 5-HT**
 - **stredné dávky - 5-HT a NA**
 - **vysoké dávky - aj D**
- a neblokuje však M-, H₁- ani α_1 -receptory
- jediný aktívny metabolit je O-desmetylvenlafaxín
- NÚ: nauzea, obstipácia, somnolencia, abnormálna ejakulácia, nervozita, bolesti hlavy
- nesmie sa kombinovať s IMAO (ako SSRI)
- Patrí tu aj *duloxetín*

Noradrenergické a špecifické serotonínové antidepresíva (NaSSA)

- mirtazapín*** - vysoká afinita k presynaptickým α_2 -receptorom \Rightarrow regulácia uvoľňovania NA a 5-HT
- zvýšenie 5-HT neurotransmisie, antidepresívny účinok pravdepodobne cez 5-HT_{1A} receptory
- antagonist 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorov \Rightarrow **menej NÚ** (napr. anxiózne stavy, nauzea, sexuálne poruchy)
- antagonist H₁-receptorov \Rightarrow sedatívny účinok a zvyšovanie hmotnosti
- aj v liečbe závažných depresí
- nedoporučuje sa kombinácia s IMAO
- ***mianserín*** - podobný

Antidepresíva so zdvojeným serotonínovým účinkom (SARI)

trazodón

- blokáda presynaptických 5-HT_{2A} receptorov a inhibícia „reuptake“ 5-HT, NA, D
- antagonista H₁-histamínových receptorov (sedatívne účinky) a α₁ adrenergických receptorov
- liečba depresie samotnej alebo sprevádzanej anxiétou, poruchami spánku alebo sexuálnymi dysfunkciami neorganického pôvodu.
- **NÚ**
 - ospalosť, ortostatická hypotenzia, GIT diskomfort.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu (NRI)

reboxetín - zavedený v roku 1997

- Inhibícia NA re-uptake, minálny efekt na 5-HT, D
- **okrem depresie** ⇒ **narkolepsia, panický strach**
- pomerne krátky biologický polčas (asi 12,5 hodiny) -
podávanie 2x denne
- dobre tolerovaný (obstipácia, suché ústa, retencia moču,
insomnia, tachykardia)
- **Menej účinný ako iné antidepresíva**

Nové antidepresíva

VORTIOXETÍN

- moduluje funkciu početných 5-HT receptorov: 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} (antagonizmus), 5-HT_{1B} (parciálny agonizmus), 5-HT_{1A} (agonizmus) a zároveň inhibuje spätné vychytávanie serotonínu
- ovplyvnenie adrenergickej, dopamínergickej, histamínergickej, cholínergickej, GABAergickej a glutamatergickej neurotransmisie.
- Okrem antidepresívnej účinnosti sa preukázali prokognitívne účinky vortioxetínu

NÚ

- Najčastejším nežiaducim účinkom je nauzea.
- Môžu sa vyskytnúť živé sny, závraty, hnačka/obstipácia.
- Nežiaduce reakcie sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné.
- Kombinácia s inými serotonínergickými liečivami – riziko serotonínového syndrómu

AGOMELATÍN

- agonista melatonínových receptorov MT_1 a MT_2 a antagonist sérotonínového receptoru $5HT_{2C}$
- zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu a dopamínu špecificky vo frontálnom kortexe bez ovplyvnenia extracelulárnych hladín serotonínu
- Terapia epizód veľkej depresie.

NÚ

- Najčastejšie nežiaduce účinky sú bolesti hlavy, nauzea a závraty.
- Môže sa vyskytnúť hnačka alebo zápcha, bolesti brucha, zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov.
- Väčšinou sa jedná o mierne a krátkodobé účinky.
- prípady poškodenia pečene, vzácne až s fatálnym následkom

ANTIMANIKÁ

- **mánia** ⇒ fáza **bipolárnej** afektívnej poruchy ⇒ strieda sa s depresiou



Francisco Goya (1824)_

Príznaky mánie

- dobrá nálada
- pocit zdravia
- zrýchlený tok asociácií
- životné tempo
- nespavosť
- iritabilita
- **striedanie s fázami depresie**

Liečivá mánie

lítium – mechanizmus neznámy

□ možný mechanizmus - ↓ tvorba druhých poslov ⇒ redukovaná odpoveď ACh a NE neurónov

- terapia akútnych mánických epizód a ich prevencia
- po dosiahnutí rovnovážneho stavu ⇒ Li^+ v CSM 40-50% plazmatickej koncentrácie
- asi 95% podaného Li^+ sa vylučuje močom

Malá terapeutická šířka - !!!!

NÚ Li⁺

- **závislé od plazmatickej koncentrácie**
- **úvod terapie** ⇒ jemný tremor rúk, polyúria, smäd, nauzea
- **prvé príznaky intoxikácie** ⇒ vracanie, hnačka, svalová slabosť, strata koordinácie
- **pri vyšších dávkach** ⇒ tinitus, ataxia, poruchy videnia, polyúria
- **plazmatická koncentrácia nad 3,0 mmol.l⁻¹** ⇒ kompletný klinický obraz intoxikácie
- ↑ riziko toxicity ⇒ pacienti s **renálnymi** alebo **kardiovaskulárnymi** ochoreniami, pri **dehydratácii** a **hyponatrémii (Pit' !!!!!!!!!)**

NÚ Li⁺

- *Nervový systém:* tremor, zášklby svalov, hypertónia, ataxia, epileptiformné záchvaty, inkontinencia moča a stolice, ospalosť, zmätenosť, tinitus, halucinácie
- *Kardiovaskulárny systém:* dysrytmie, hypotenzia, periférny cirkulačný kolaps, bradykardia
- *Gastrointestinálny trakt:* anorexia nauzea, vracanie, hnačka, gastritída, opuch slinných žliaz, abdominálna bolesť
- *Urogenitálny trakt:* glykozúria, albumínúria, polyúria
- *Koža:* akné, psoriáza, generalizovaný pruritus, kožné vredy, angioedém, suché a tenké vlasy, alopecia
- *Ostatné:* poruchy videnia, suché ústa, impotencia, hypotyreoidizmus, strata hmotnosti, leukocytóza, bolesti hlavy, horúčky

Prvá línia	Lítium, divalproex, olanzapín, risperidón, quetiapín, quetiapín XR , aripiprazol, ziprasidon, lítium alebo divalproex + risperidón, lítium alebo divalproex + quetiapín, lítium alebo divalproex + olanzapín, lítium alebo divalproex + aripiprazol
Druhá línia	Karbamazepín, ECT, lítium + divalproex, asenapine , lítium alebo divalproex + asenapine , paliperidon monoterapia
Tretia línia	Haloperidol, chlorpromazín, lítium alebo divalproex + haloperidol, lítium + karbamazepín, klozapín, oxcarbazepín, tamoxifen
Neodporúča sa	Monoterapia gabapentínom, topiramát, lamotrigín, verapamil, tiagabín, risperidón + karbamazepín, olanzapín + karbamazepín

Upravené podľa Yatham et al., 2009 (32).

Poznámka: *Zvýrazneným písmom sú v tabuľke 1 uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.*

HYPNOTIKÁ

Fyziológia spánku

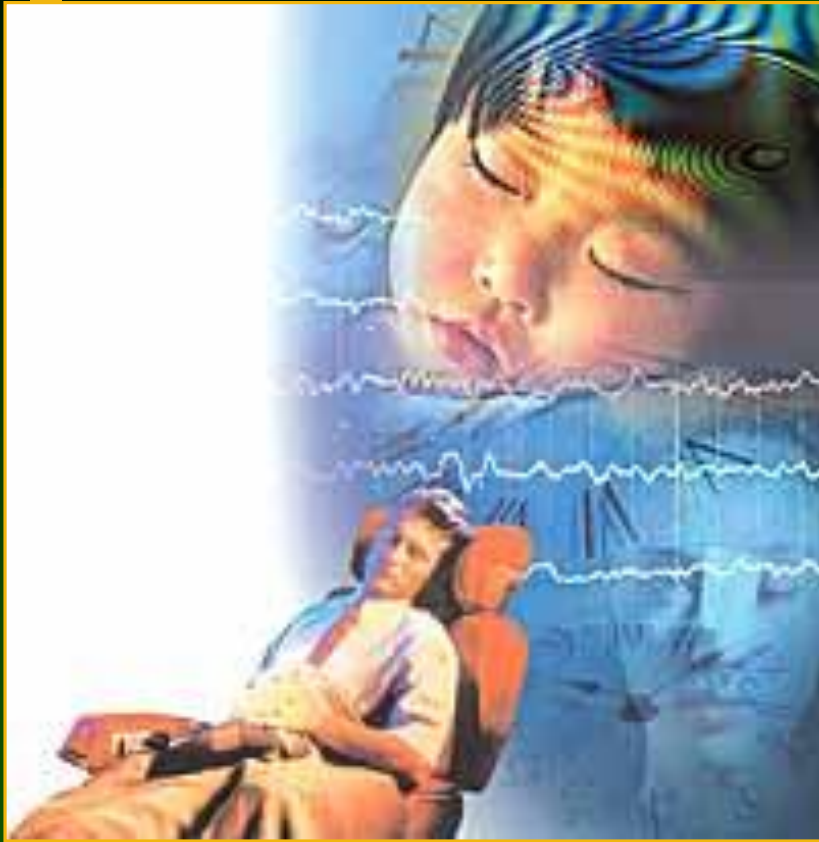
Spánok patrí medzi základné biologické potreby ako sú jedlo, pitie; **je nevyhnutný pre život** človeka a zvierat.

Pokusná myš po 21 dňoch nespania zdochne na chaos v riadiacich štruktúrach mozgu.

Najdlhšie vydržal nespáť Randy Gartber v r. 1961, 265 hod = 11 dní.

Telo odpočívá, funkcie jednotlivých systémov sa spomalia a rozbehnú sa regeneračné procesy.

Fázy spánku



NREM Sleep

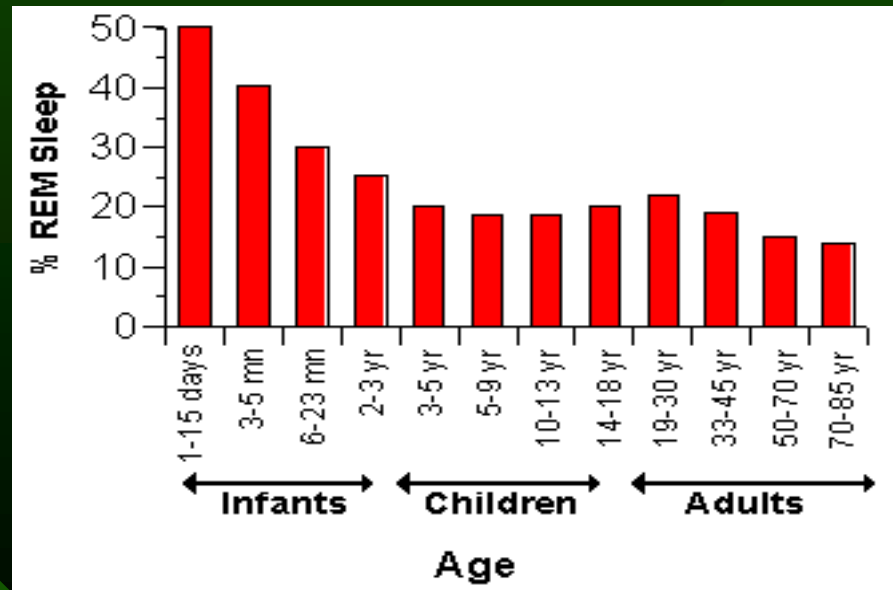
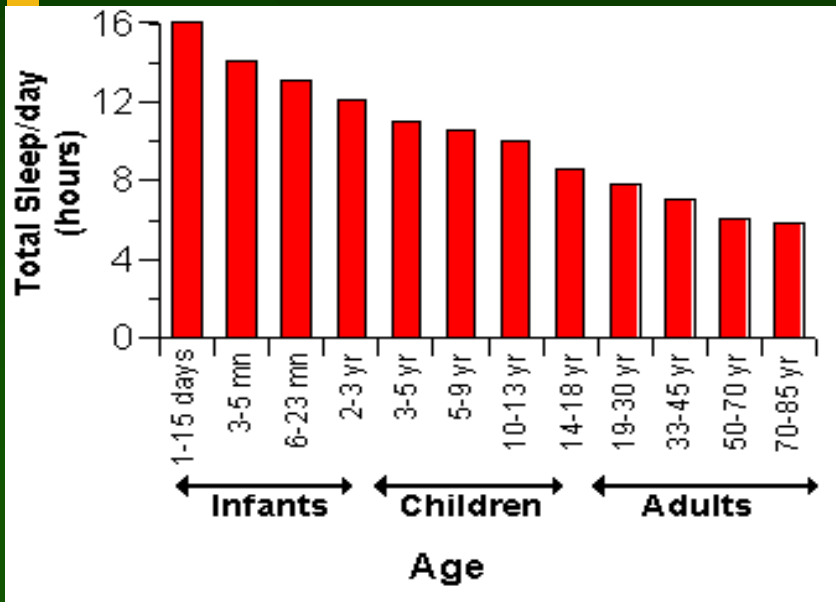
- Fázy I and II: 5 – 50% spánku respektíve: ľahký spánok.
- Fázy III a IV: každá z nich zahŕňa 10% spánku; hlboký spánok

REM Sleep: 20 – 25% spánku; obtiažne prebudenie, fáza snívania

- Veľmi potrebné k mentálnej a emocionálnej rovnováhe; učenie, pamäť a adaptácia.

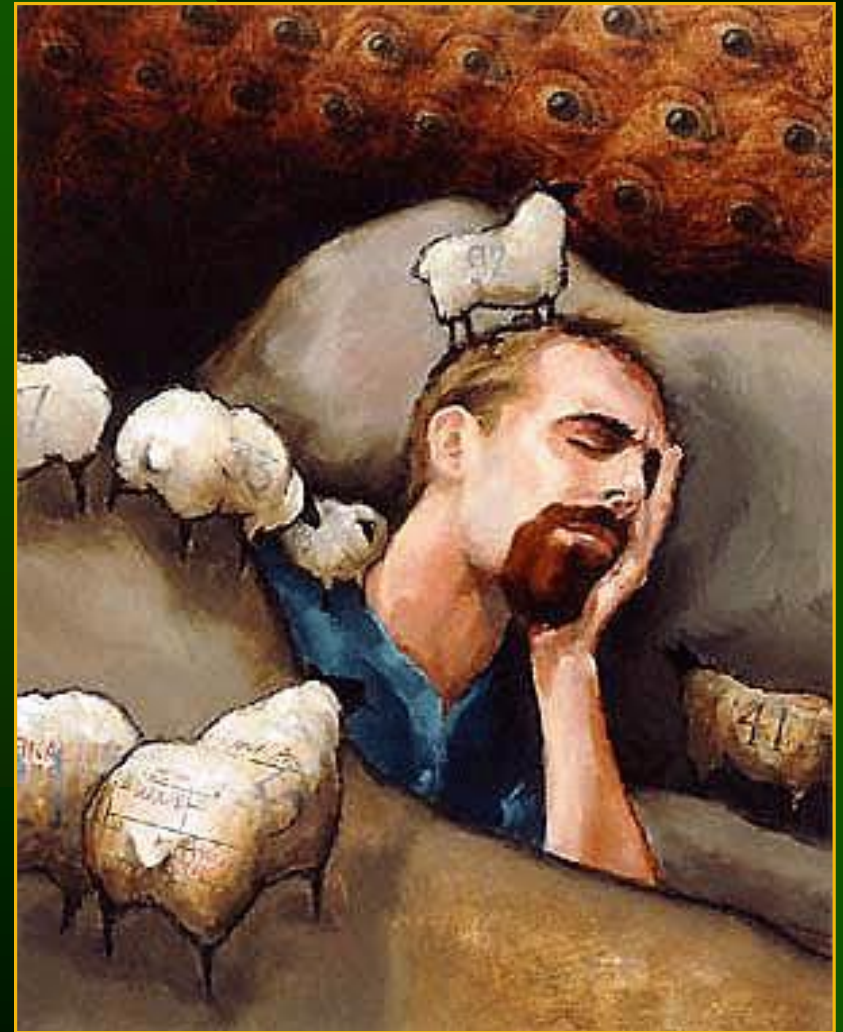
Potreba spánku

- dojčatá: 14–20 hodín denne
- deti: 10–14 hodín denne
- dospelí: 7–9 hodín denne
- starší jedinci: často potrebujú viac času na zaspávanie, zobúdzajú sa častejšie počas noci a skôr a sú menej schopní zvládnuť zmeny v spánkovom režime

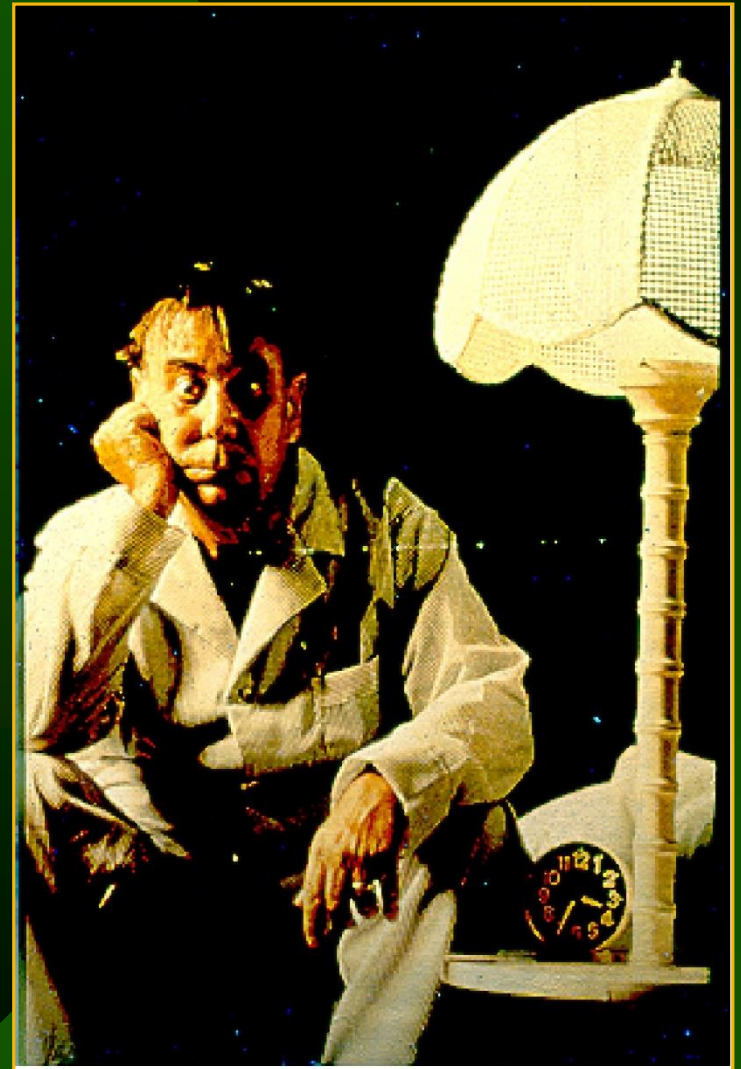


Poruchy spánku - príčiny

- 1. Stres počas dňa
- 2. Depresie
- 3. Nespavosť v priebehu tehotenstva
- 4. Orgánové ochorenia
- 5. Konzumácia kofeinových nápojov v neskorých hodinách (káva, čaj, Coca-Cola)



- 6. Prejedanie sa alebo nadmerné pitie
- 7. Vysadenie ukludňujúcich liekov alebo liekov na spanie
- 8. Nedostatok telesného pohybu počas dňa
- 9. S vekom klesajúca potreba spánku



Poruchy spánku - klasifikácia

Insomnia - nespavosť

Prechodná (dočasná) insomnia - trvá niekoľko nocí
Krátkodobá insomnia - dva až štyri týždne slabého spánku

Chronická insomnia - slabý spánok, ktorý sa vyskytuje takmer každú noc a trvá to už mesiac alebo viac

Hypersomnia - nadmerná chorobná spavosť

Narkolepsia - záchvatovitá spavosť

Poruchy spánku - klasifikácia

- SAS - Spánkový apnoický syndróm
- Syndróm prerušenia dýchania v spánku je charakterizovaný zastaveniami dýchania počas noci, čo vedie k viacnásobným mikroprebudeniam a k poruchám množstva kyslíku v krvi.
- Parasomnia - činnosť počas spánku (napr. námesačnosť)

Insomnia – kvantitatívna porucha

Insomnia je bežným problémom. Až 95% populácie malo skúsenosť s ťažkosťami pri usínaní počas svojho života.

V priebehu 1 roka postihne 30-40% populácie.

V populácii ľudí nad 65 rokov, až 50% trpí insomniou, ktorá je vo väčšine prípadov chronická.

37% ľudí trpiacich insomniou sa pokúša liečiť sami dostupnými preparátmi a 16% si pomáha alkoholom.

Nefarmakologická intervencia

- „spánková hygiena“, tj:
 - vyhýbať sa spánku v priebehu dňa
 - pravidelná pohybová aktivita (nejneskôr 4-6 hod pred spánkom).
 - vstávať v rovnakej dennej dobe
 - vyhýbať se pred spaním psychoaktívnym látkám (alkohol, kofeín, nikotín)
 - odstrániť viditeľné hodiny zo spálne
 - nebyť v posteli dlhšie ako inokedy, ako je potrebné
 - nestresovať sa tým, že nezaspávame (čítať, pozerať TV)

HYPNOTIKÁ

- **Insomnia – vysoká prevalencia ⇒ ovplyvnenie zdravia človeka, jeho schopností a kvality života**
- **Prvý krok – stanoviť príčinu**
 - somatické choroby (artritída)
 - psychické poruchy (depresia)
 - lieky (stimulanciá CNS)
 - faktory okolitého prostredia (nočný hluk)
 - návyky (denný spánok)
- **Použitie hypnotík – iba v prípade, ak nefarmakologické ovplyvnenie spánku bolo neúčinné.**

Hypno-sedatíva

Hypnotiká I. generácie

- barbituráty, meprobumat, gluthetimid

Hypnotiká II. generácie

- benzodiazepíny

Hypnotiká III. generácie

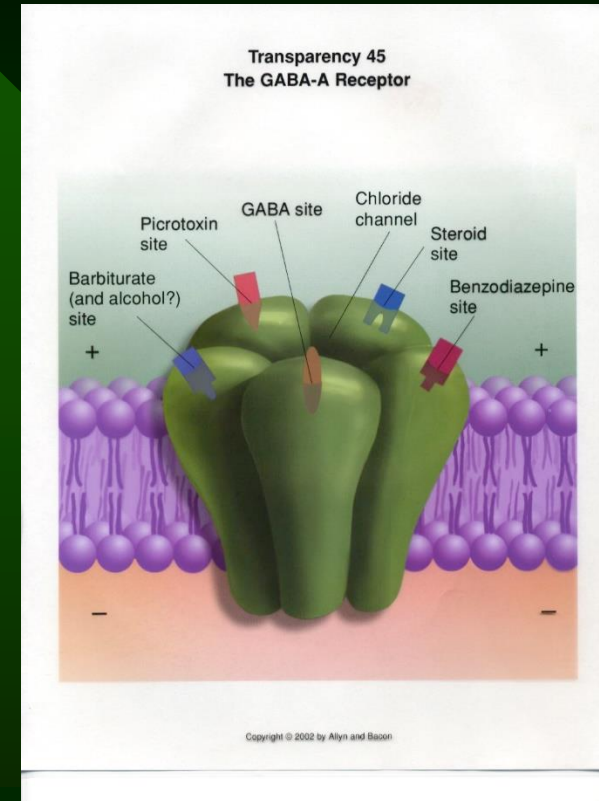
- zolpidem, zopiklon, zaleplon

Benzodiazepíny

- Hlavné klinické použitie benzodiazepínov:
 - antianxiózne a antiagresívne účinky
 - hypno-sedatívne účinky
 - myorelaxačné účinky
 - antikonvulzívne účinky

Mechanizmus účinku

- potencovanie **GABA** (inhibičný mediátor)
- otvorenie kanála a vtok Cl^- iónov do bunky - hyperpolarizácia membrány a inhibícia funkcie neurónu
- **benzodiazepinový (BZ)** receptor súčasť GABA receptoru zosilňuje inhibičný vplyv GABA



Účinky na úrovni orgánov

Sedácia

- zníženie reaktivity na určitú trvalú úroveň stimulácie
- dávky minimálne účinné
- sedatívny účinok je úzko spojený s ich anxiolytickým účinkom

Spánok

- REM, NREM - 70-75%
- všetky hypno-sedatíva skracujú fázu REM ⇒ benzodiazepíny najmenej
- výrazné skrátenie REM fázy ⇒ dráždivosť, anxieta ⇒ aj keď celková dĺžka spánku sa nemení

Antikonvulzívne

- väčšina hypno-sedatív má schopnosť brániť vzniku a rozšíreniu epiletiformej aktivity
- diazepam - status eilepticus, kŕče po LA

Myorelaxačné

- benzodiazepíny znižujú svalový tónus centrálnne
- vo vysokých dávkach tlmia prenos aj na nervovo-svalovej platničke

Nežiaduce účinky

- nežiaduce účinky pri bežnom používaní
- toxické účinky (predávkovanie)
- tolerancia a závislosť

Nežiaduce účinky počas terapeutického používania

- ospalosť
- znížená koordinácia pohybov (vodiči...)
- zmätenosť
- kombinácia s alkoholom !!!

Toxické účinky

- benzodiazepíny sú menej toxické ako ostatné látky z tejto skupiny
- predĺžený spánok
- zriedkavo - depresia dýchacieho a kardiovaskulárneho centra
- **flumazenil**

Tolerancia a závislosť

- pocit úľavy, eufória ⇒ zneužívanie hypno-sedatív
- závislosť
 - psychická
 - fyzická
- abstinenčné príznaky: úzkosť, triaška, závrate, strata apetítu, niekedy kŕče
- **triazolam, flunitrazepam, nitrazepam**

Benzodiazepínové hypnotiká pôsobiace: ↓	Názov	Vylučovací polčas (hodiny)	Obvyklá denná dávka (v mg)
krátkodobo	triazolam (Halcion) midazolam (Dormicum) cinolazepam (Gerodorm)	2–4 1,5–2,5 4–9	0,125 7,5–15 20–40
stredne dlho	temazepam (Levanxol)	8–20	10–30
dlhodobo	flurazepam (Staurodorm) nitrazepam (Nitrazepam) flunitrazepam (Rohypnol) quazepam (Doral, Dormalin)	aktívny metabolit 40–250 18–30 19–20 aktívny metabolit 40–250	15–30 5–10 0,5–1 7,5–15

Hypnotiká III. generácie

zolpidem, zopiklon, zaleplon

- nebenzodiazepínové hypnotiká
- rýchly nástup účinku
- minimálne riziko vzniku závislosti
- selektívne sa viaže na omega-1 podjednotku GABA receptora
- NÚ nevýrazné: ospalosť, nauzea, bolesti hlavy

Zolpidem

- pôsobí selektívne na omega 1 receptory.
- ultrakrátko pôsobiace hypnotikum, vhodný pri
- poruchách zaspávania
- po podaní sa môže objaviť diplopia.
- pri nižšej dávke večer a pri vyhnutí sa kojeniu
- v priebehu noci, je prípustný pre kojace matky

Zopiklon

- pôsobí hlavne na omega 1 receptory,
- no aj na omega 2, takže má okrem hypnotických aj mierne myorelaxačné, antikonvulzívne a anxiolytické účinky
- vhodný na liečbu porúch zaspávania
- a kontinuity spánku
- NÚ - a druhý deň po užití - kovová pachuť
- v ústach.

Zaleplon

- selektívny pre omega 1 receptory
- ultrakrátko pôsobiace hypnotikum (polčas
- eliminácie 1 hodina),
- vhodný pri poruchách zaspávania.

zolpidem vs benzodiazepíny

výhody

- Optimálne farmakokinetické vlastnosti (rýchla absorpcia, účinok 6-8 hod)
- Malý sedatívny a anxiolytický účinok
- Žiadna myorelaxačná a antikonvulzívna aktivita
- Rýchly nástup účinku
- Zachováva normálnu štruktúru spánku
- Žiadny reziduálny hypnotický a sedatívny účinok nasledujúci deň
- Výhodný profil nežiaducich účinkov, nízky výskyt. Bezpečný aj po dlhšom užívaní
- Žiaden rozvoj tolerancie u väčšiny pacientov
- Netoxický, bez depresie dýchacích centier
- Málo interakcií s inými liekmi

nevýhody

- Nedostatok efektivity u niektorých pacientov; jeho účinok sa nezlepší pri dávkach vyšších ako 20mg
- zolpidem nemá anxiolytickú aktivitu; u pacientov so stresom naviazanou insomniou sa anxiolytický účinok benzodiazepínov cení

Sedatíva

- **DEXMEDETOMIDÍN**

-
- selektívny agonista presynaptického α_2 receptora
- väzbou na receptory znižuje uvoľňovanie noradrenalínu ako aj acetylcholínu, serotonínu, dopamínu a substancie P
- sedatívne (až hypnotické) účinky sú sprostredkované väzbou na α_2 receptory hlavne v locus coeruleus
- väzba na postsynaptické receptory je spojená so znížením krvného tlaku a tepovej frekvencie
- kombináciou týchto účinkov sa môže navodiť analgézia, sedácia a anxiolýza

- **Indikácie.** Na sedáciu dospelých pacientov na JIS a na sedáciu neintubovaných dospelých pacientov pred a/alebo počas diagnostických alebo chirurgických výkonov, pri ktorých sa vyžaduje sedácia (sedácia pri vedomí).
- **NÚ:** hypotenzia/hypertenzia, bradykardia
- **Ostatné:** gastrointestinálny dyskomfort, poruchy metabolizmu cukrov, apnoe.

Anxiolytiká

Čo je anxiety ?

Somatická a emočný stav, ktorý interferuje s normálnym životom



Emočné symptómy

- ❑ iracionálny nadmerný strach a obava
- ❑ iritabilita
- ❑ roztržitosť
- ❑ problémy s koncentráciou
- ❑ pocit vnútorného napätia

Somatické symptómy

- potenie sa
- tachykardia
- žalúdočné problémy
- skrátený dych
- časté močenie, hnačka
- insomnia
- únava

Benzodiazepíny (BDZ) (diazepam, alprazolam)

5-HT liečivá

Iné

5-HT_{1A} agonista

Buspirón

- ❑ Má silné anxiolytické vlastnosti
- ❑ Parciálny agonista 5-HT_{1A} receptorov lokalizovaných presynapticky
- ❑ Nemá antikonvulzívne a myorelaxačné účinky a spôsobuje iba minimálnu sedáciu.
- ❑ Nepotencuje sedatívny účinok iných CNS depresantov
- ❑ Nespôsobuje závislosť
- ❑ Pomalý nástup účinkov (až týždne)

β -blokátoxy

- propranolol – atenolol
- redukujú somatické symptómy
- ↓ BP a spomaľujú srdcovú frekvenciu
- používané pri sociálnych fóbiách
- Menej účinné pri iných anxiózných stavoch

TCA

Doxepín- imipramín

- ❑ blokáda re-uptake 5HT a NA.
- ❑ anxiózne stavy spojené s depresiou
- ❑ účinné pri panických atakoch
- ❑ oneskorený nástup
- ❑ NÚ: ako u depresie

PSYCHOSTIMULANCIÁ, PSYCHODYSLEPTIKÁ

- **psychostimulácia** ⇒ **zvýšenie synaptickej koncentrácie neuromediátorov** ⇒ eufória, insomnia, strach, strata apetítu, zvýšenie koncentrácie, zníženie únavy, stimulácia respirácie, hypertermia



METYLXANTÍNY

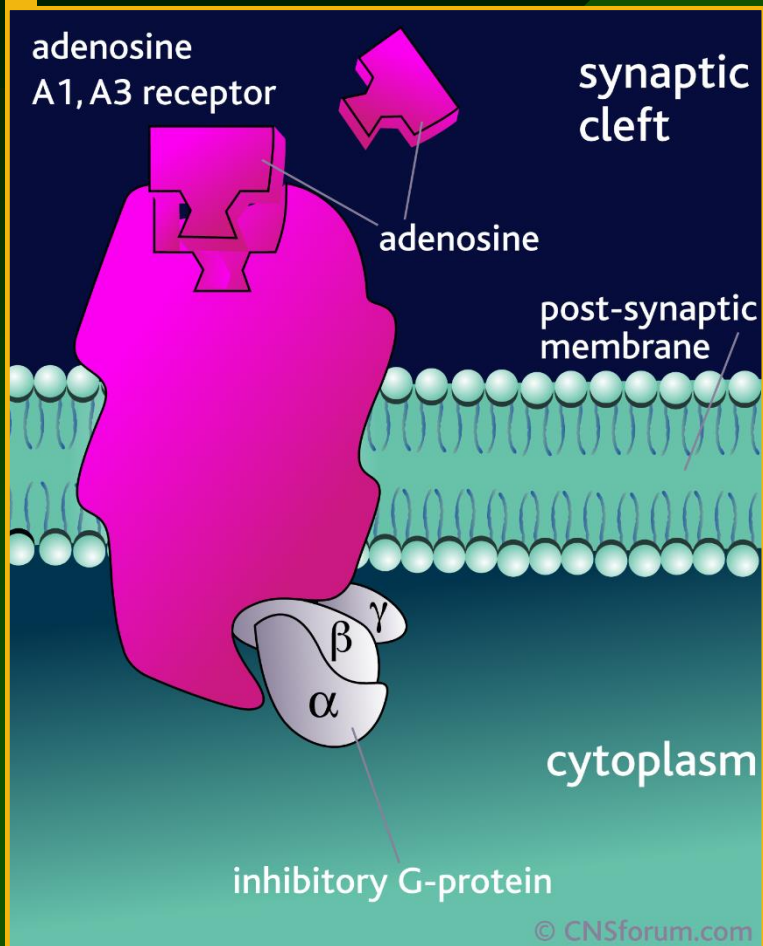
(xantínové deriváty)

- přírodní látky (28 druhov rastlín)
 - **káva** (*Cofea arabica*, *Cofea robusta*)
 - **čaj** (*Camellia sinensis*)
 - **čokoláda** (*Theobroma cacao*)
 - **kola** (*Rex paraguayensis*, *Rex vomitoria*)
- **kofeín, teofylín, teobromín**



Copyright CJB 2002

Mechanizmus účinku metylxantínov



- **adenozín** nie je neurotransmitter, ale neuromodulátor
 - ovplyvňuje NA, D, ACh, glutamát a GABA
 - 4 typy receptorov: A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃
- **kofeín** – blokáda A receptorov
- **Inhibícia PDE**

Farmakokinetika metylxantínov

- aplikácia p.o. alebo i.v.
- **malá terapeutická šírka** (sérový monitoring)
- eliminačný $t_{1/2}$ – 3 – 10 hodín
- dlhší v tehotenstve
- koncentrujú sa v materskom mlieku

Aplikácie metylxantínov

- **psychostimulácia** (*kofeín*)
- súčasti analgetík a liekov na prechladnutie
- diuretiká (slabé)
- **bronchodilatanciá** (astma – *teofylín*)

Psychostimulačné účinky (kofeín)

- **mozgová kôra** – normálne dávky (100-200 mg)
- zvýšená pohotovosť, pozornosť, rýchlejšie myslenie
- zníženie únavy a potreby spánku
- jemná motorická koordinácia a presnosť môžu byť narušené

- **mozgová kôra** – vysoké dávky (1,5 g/deň)
- agitovanosť, anxiozita, tremor, búšenie srdca, insomnia

Ďalšie účinky (kofeín)

- **miecha** – stimulovaná pri toxických dávkach (2-5 g), **srdcové dysrytmie** – 10-20 g
- dilatácia koronárnych artérií
- konstriktcia cerebrálnych artérií
- bronchodilatácia

NÚ *kofeínu* (okrem psychostimulačných)

- kardiostimulácia a TK
- acidita žalúdka a GD vredová choroba
- **tolerancia**

AMFETAMÍNY

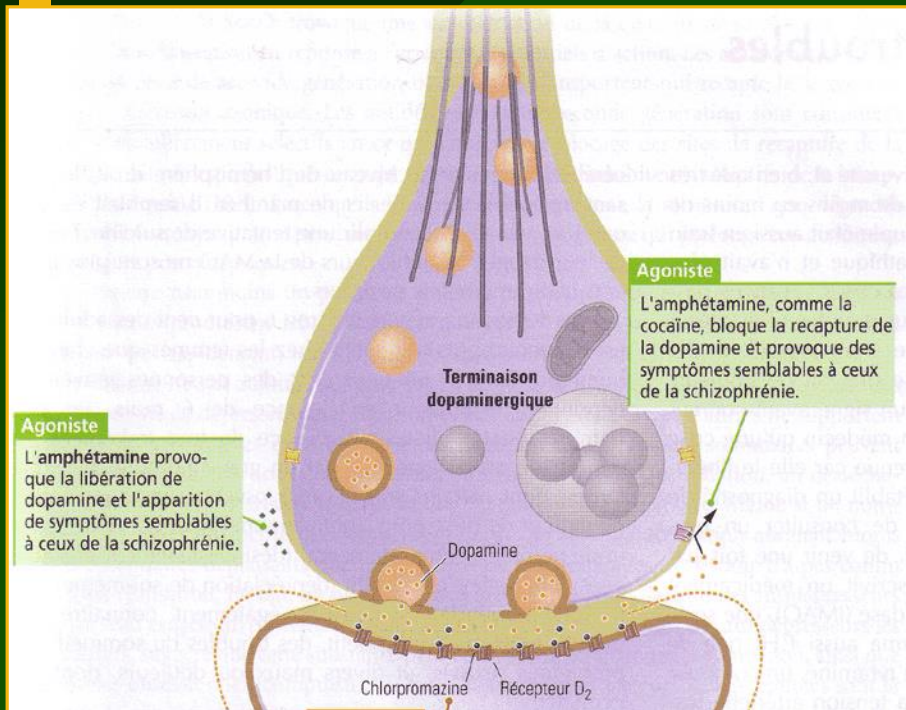
(a iné psychostimulanciá)

- prírodné látky (neamfetamínové)
- **kokain** (*Erythroxylon coca*)
- **efedrín, pseudoefedrín** (*Ephedra*)

- syntetické látky
- **amfetamín, metamfetamín**
- **fentermín, fenmetrazín**
- **metylfenidát**



Mechanizmus účinku amfetamínov



- ↑ uvoľňovanie katecholamínov (aj efed.)
- D a NA v mezolimbickom systéme, n. accumbens – **aktivácia**
- D v bazálnych gangliách – **agresivita**
- ↓ „reuptake“ katecholamínov (aj *kokain* a *efedriny*)

Účinky amfetamínov

- **účinky na PNS - sympatikomimetické**
 - vazokonstrikcia a zmeny TK
 - ↑ srdcovej činnosti
- **účinky na CNS – psychostimulačné**
 - ↑ motorickej aktivity
 - insomnia
 - ↓ apetítu

Využitie psychostimulancií

- **narkolepsia**
- **ADHD** (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
(*metylfenidát*)
- **obezita** (*fentermín - kardiotoxicita*) – dnes už nie
- **dekongescia nosovej sliznice** (*efedrín, pseudoefedrín*)
- **lokálne (topické) anestetikum** (*kokaín*)

NÚ amfetamínov

- **vývoj psychickej (aj fyzickej) závislosti**
- **sympatomimetické účinky (mydriáza, tachykardia, hypertenzia)**
- **násilné, agresívne správanie**
- **psychické poruchy (až indukcia psychózy)**

PSYCHOTOMIMETIKÁ

- sú schopné vyvolať zmenu vo vyššej nervovej činnosti takého charakteru, že dochádza k zmenám nálady, myslenia a vnímania, k zmenám pocitu v uvedomovaní si vlastnej osobnosti
- poruchy zmyslového vnímania a vznik halucinácií, vízií, snových myšlienok a obrazov a často aj depersonalizácia

LSD

- halucinogénne účinky boli objavené náhodne v roku 1943 pri syntéze derivátov námeľových alkaloidov
- účinky sú sprostredkované blokádou serotonínergickej transmisie
- hlavné zmeny sa prejavujú vo vnímaní, teda v zmyslovej sfére - prvými subjektívnymi prejavmi účinku môže byť vnímanie rôznych meniacich sa farebných obrazcov, vnímaných aj pri zatvorených očiach

LSD

- postupne vznikajú komplexné obrazce a dokonca rôzne, veľmi intenzívne farebne ladené scény. Obrazy sú striedané ilúziami (napr. vlnovka na koberci sa javí ako obrovská dážďovka). Vyskytujú sa aj pseudohalucinácie.
- objavuje sa zosilnené vnímanie zvuku a dotyku, malé zrakové či sluchové podnety môžu vyvolať nekontrolovateľné záchvaty smiechu, alebo naopak, neutíšiteľný plač.

PSYLOCÍN a PSILOCYBÍN

- psychoaktívne látky izolovaná z húb rodu *Psilocybe* a *Conocybe*
- majú podobné účinky ako LSD, ale ich intenzita je výrazne nižšia
- účinok vrcholí typicky do 2 hodín po užití a odoznieva do 3-8 hodín

Meskalín

- obsiahnutý v dužinatej časti kaktusu *Lephophora Williamsi*, ktorý Aztékovia nazývali "peyote"
- účinok sa prejavuje dvojfázovo: V prvom štádiu sa dostaví pocit spokojnosti, pohody, zvýšenej pohybovej aktivity, zvýrazňuje sa vnímanie farieb, pred očami sa objavujú farebné pásy a škvrny
- v druhom štádiu človeka postupne ovláda lenivosť, svalová ochabnutosť a pri predávkovaní až svalová obrna
- pri intoxikácii často ožívajú okolité predmety a nadobúdajú ľudské tváre a mimiku; pri obvyklej dávke účinok vyprchá asi za 12 hodín.

Fencyklidín

- patrí medzi návykové látky
- má tlmivý účinok na CNS, analgetické účinky a vyvoláva halucinácie
- už malé dávky – intoxikácia (nystagmus, znecitlivenie končatín, potenie katatonická svalová rigidita)
- pri vyšších dávkach sa môžu objaviť aj kŕče
- derivátom fencyklidínu je celkové injekčné anestetikum ketamín

