

ZDRAVLJENJE S PSIHOFARMAKI

Doc.dr.Blanka Kores Plesničar,dr.med.



Januar 2007

Zdravljenje demenc

- ▶ Alzheimerjeva bolezen je progresivno, nevrodegenerativno stanje, ki ni razloženo z drugimi vzroki,
- ▶ po srčnih obolenjih, tumorskih obolenjih in inzultih je četrti vzrok smrti v zahodnih državah,
- ▶ prizadene 5% populacije nad 65 let,
- ▶ prevalenca se podvoji vsakih 5 let po starosti 65 let,
- ▶ trenutno je po svetu prizadetih 17 do 25 milijonov ljudi, v Veliki Britaniji do 750 000,

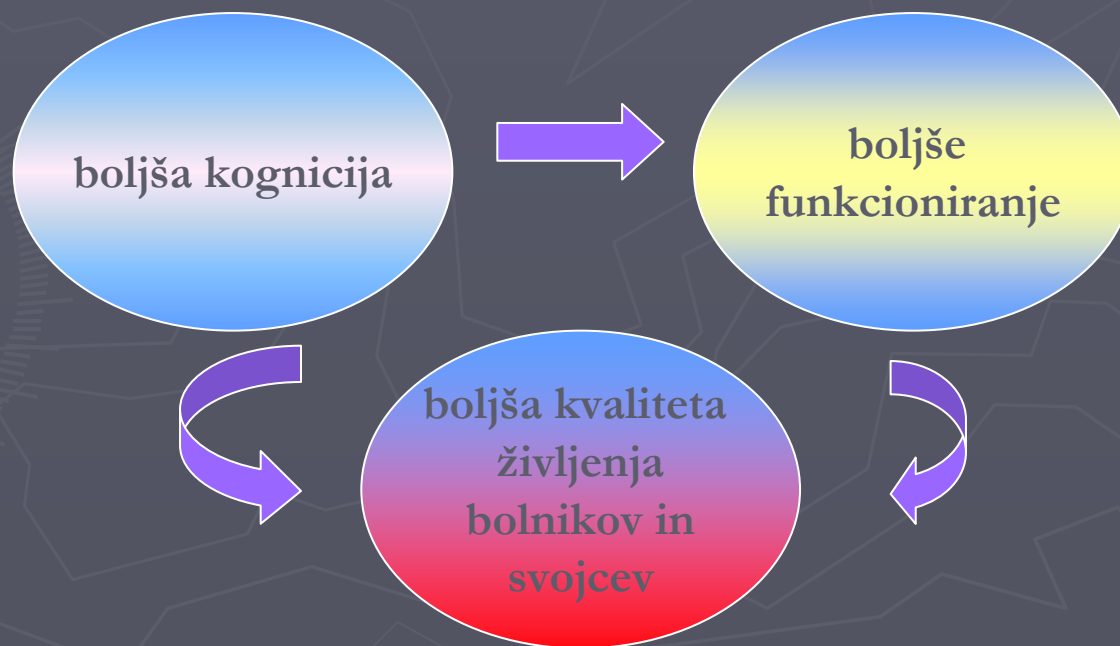
- ▶ veliko ekonomsko breme za družbo (100 milijard dolarjev/leto),
- ▶ vodi v izgubo spominskih funkcij, nezmožnosti izvajanja rutinskih opravil, osebnostne spremembe, dezorientacijo in prizadetost učenja, presoje in govora,
- ▶ z Alzheimerjevo boleznijo so združene spremembe v enem ali več nevrottransmitterskih sistemih,
- ▶ najznačilnejše so spremembe v holinergičnem sistemu,
- ▶ do sedaj najuspešnejši pristop je bil z inhibitorji acetilholinesteraze.

Okvarjene kortikalne funkcije v Alzheimerjevi bolezni

- ▶ izguba spomina
- ▶ moteno mišljenje
- ▶ dezorientacija
- ▶ slabše razumevanje
- ▶ izguba aritmetičnih sposobnosti
- ▶ progresivno zmanjšanje sposobnosti učenja
- ▶ izguba jezikovnih sposobnosti
- ▶ prizadeta presoja

Prisotni so lahko simptomi psihoze, depresije, manije, delirija in drugo.

Najuspešnejši pristop k zdravljenju Alzheimerjeve bolezni - z inhibitorji acetilholinesteraze.



- ▶ **donepezil – ARICEPT®**
- ▶ **rivastigmin – EXELON®**
- ▶ **galantamin – REMINYL®**
- ▶ **memantin – EBIXA®**

Ostala zdravila, ki se uporabljajo v zdravljenju Alzheimerjeve demence:

- ▶ nicergolin
- ▶ nimodipin
- ▶ vitamin E
- ▶ selegelin (MAO-B inhibitor)
- ▶ protivnetna zdravila
- ▶ piracetam
- ▶ dihidroergotamin ?

Način delovanja acetilholinesteraznih inhibitorjev

- ▶ Padec holinergičnih funkcij oz. holinergična izguba v osrednjem živčnem sistemu je lahko celo deloma reverzibilna s povečanjem holinergične aktivnosti, ki je dosežena z inhibicijo acetilholinesteraze oz. s posledično povečano koncentracijo nevrottransmitterja acetilholina. Na ta način se lahko upočasni napredovanje simptomatskega upada v Alzheimerjevi bolezni, najverjetneje z delovanjem na spremenjene oblike AchE in BuChE, povezane z nevritičnimi plaki in fibrilami.

Antagonist NMDA receptorjev

- ▶ Memantin pa deluje kot antagonist NMDA receptorjev in tako neposredno vpliva na glutamatni sistem.

Odmerki acetilholinesteraznih inhibitorjev

- ▶ **donepezil** – začetek 5 mg/dan, ob slabem terapevtskem odgovoru po 4 do 6 tednih do maksimalnih 10 mg/dan
- ▶ **rivastigmin** – začetek 1,5mg dvakrat dnevno, ob neuspešnem zdravljenju po 4 do 6 tednih postopoma do 6mg dvakrat dnevno. Potrebne so redne ocene stanja.
- ▶ **galantamin** – začetek je 2x4 mg, po 4 tednih 2x8mg, po 4 tednih 2x12 mg maksimalno

- ▶ **memantin** - 5 mg prvi teden, 10 mg drugi teden, 15 mg tretji teden, od četrtega tedna dalje pa 20 mg, kar je priporočeni odmerek.

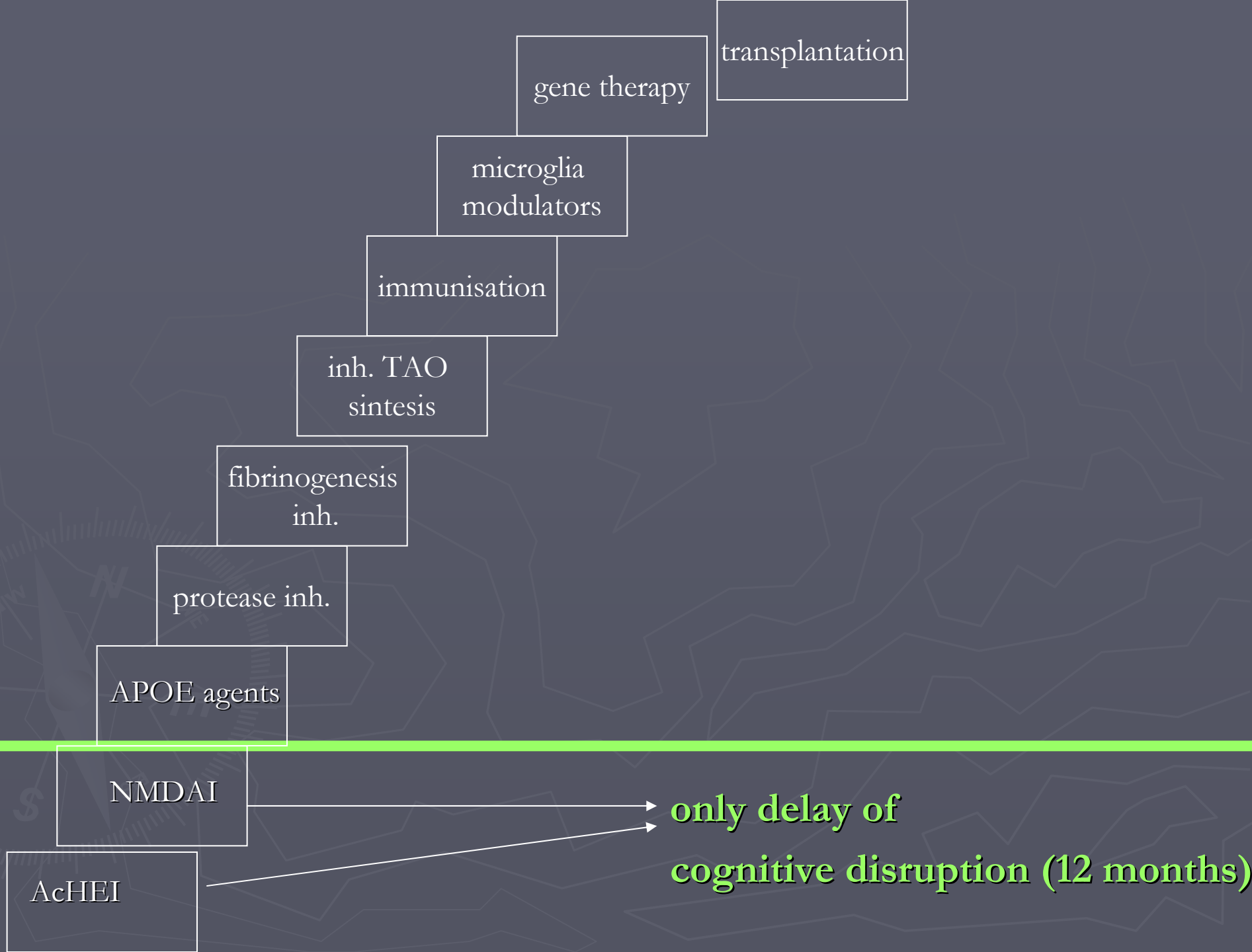
Neželeni učinki

- ▶ Predvsem s strani gastrointestinalnega trakta (holinergično pogojeni), pogostejši pri ženskah, pri memantinu pa halucinacije, zmedenost, vrtoglavica – previdnost pri KVS obolenjih!

Interakcije

- ▶ Zaradi specifičnega delovanja so redke.

- ▶ **V dosedanjih študijah - učinkovita v izboljšanju kognicije, globalnega funkcioniranja in vsakodnevnih aktivnosti, kar pomeni v primeru zdravljenja Alzheimerjeve bolezni relativno veliko klinično učinkovitost.**
- ▶ **Pomen je predvsem v tem, da 12 mesecev odložijo napredovanje bolezni.**



Antipsihotična zdravila

- ▶ Učinkovitost antipsihotičnega zdravila v sedanjem času ne pomeni le zmanjševanja pozitivnih psihotičnih simptomov, temveč tudi vpliv na negativne simptome, vse bolj pa tudi na kognitivne funkcije.
- ▶ Celotna opisana učinkovitost je eden izmed najpomembnejših dejavnikov, ki opredeljujejo atipične antipsihotike.
- ▶ Atipični antipsihotiki-prva izbira v zdravljenju prvih epizod shizofrenije

► Pomen dobrega zdravljenja:

- boljša varnost oz. izboljššan profil neželenih učinkov
- boljše bolnikovo sodelovanje v zdravljenju
- boljše nadaljnje življenjske izkušnje in celoviti odnos do zdravljenja,
- boljši končni izid zdravljenja.

Mehanizem delovanja antipsihotikov druge generacije/atipičnih/novih antipsihotikov

- ▶ Farmakološki profil novih antipsihotikov –
 - večja afiniteta za vezavo na serotoninske receptorje, predvsem na 5HT₂, kot pa na dopaminske receptorje D₂,
 - afiniteta za vezavo na receptorje drugih nevrottransmiterskih sistemov.
- ▶ Zdravila s pomembnim serotoninskim in dopaminskim antagonizmom (SDA antipsihotiki) - nov pristop v zdravljenju psihoz.
- ▶ Širok razpon nevrottransmiterske aktivnosti - koristnost pri tistih bolnikih, kjer ne pride do izboljšanja ob uporabi zdravil, ki primarno blokirajo dopaminske receptorje D₂.

Različna afiniteta AAP za receptorje (nižja številka-večja afiniteta)

	aripiprazol	olanzapin	risperidon	kvetiapin	ziprazidon	klozapin	haloperidol
D ₁	265*	31	75	455	9,5	85	25
D ₂	0,34*	11	3	160	4.8	125	1
D ₃	0,8*	49	14	340	7,2	280	7,8
D ₄	44*	27	7	1600	32	40	5
5-HT _{1A}	1,7*	>1000	490	2450	3,4	770	7930
5-HT _{2A}	3,4*	4	0,6	220	0,4	12	78
5-HT _{2C}	15*	11	26	615	1,3	8	3085
α ₁	57	19	2	7	10	7	46
H ₁	61*	7	155	11	47	6	3630
M ₁	IC 50>1.000	1,9	>5000	120	>10.000	1,9	1475

*Podatki s kloniranimi človeškimi receptorji.

Abilify [navodilo za uporabo]; Arnt et al. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:63; Bymaster et al. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:87; Podatki v dokumentaciji, Bristol-Myers Squibb Company in Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2003; Geodon [navodilo za uporabo]; Schotte et al. *Psychopharmacology*. 1996;124:57; Zyprexa [navodilo za uporabo].

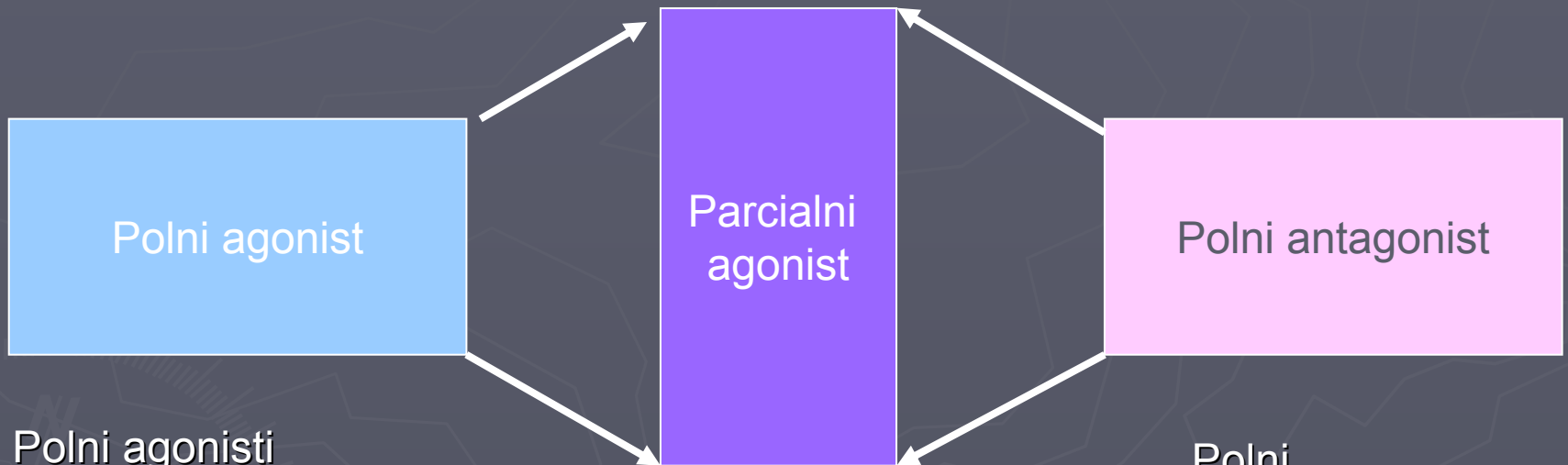
	odmerek mg/dan	sedacija	EPS
čisti D2 antagonisti			
-sulpirid (Eglonyl®)	600-1800 (2400)	+	++
-amisulpirid (Solian®)	200-600	+	++

	odmerek mg/dan	sedacija	EPS
D2/5HT2-alfa1 antagonisti			
-risperidon (Risperdal®)	4-6	++	++
-ziprazidon (Zeldox®)	80-160	++	++

	odmerek mg/dan	sedacija	EPS
multi receptorski antagonisti			
-klozapin (Leponex®)	200-600 (900)	+++	(+)
-olanzapin (Zyprexa®)	10-20 (30)	+	+
-kvetiapin (Seroquel®)	300-750 (900)	++	+
-aripiprazol (Abilify®)	15-30mg	+	+

Parcialni agonisti/stabilizatorji dopaminskega sistema (DSS)

- ▶ KA in AAP delujejo kot polni antagonist D2R
- ▶ imajo različno vezavno afiniteto



Polni agonisti se veže na R, propagira nevrottransmisijo inducira biološki odgovor

Polni antagonist tse veže na R, blokira akcijo endogenega in eksogenega agonista

► Parcialni agonist

- ima manjšo intrinzično aktivnost na R kot polni agonist
- ne tvori tako obsežnega biološkega odgovora kot polni agonist, ko se veže na R

■ Funkcionalni agonist

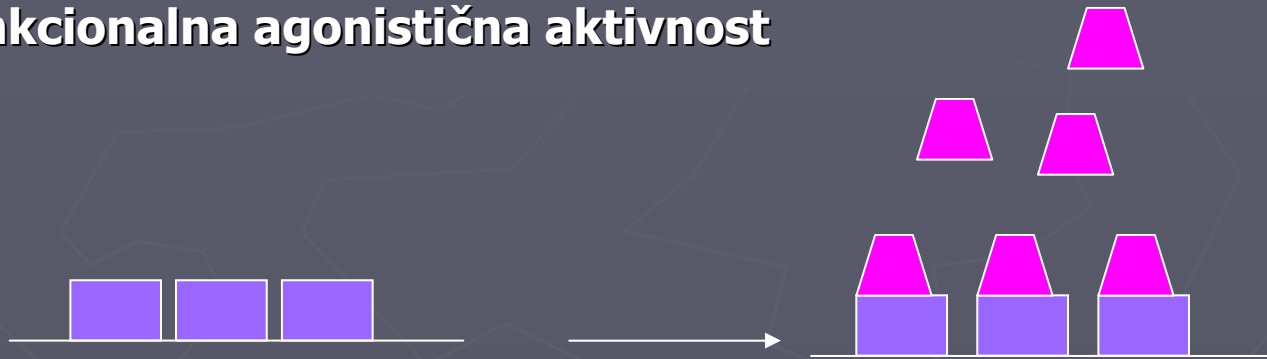
- ▶ v odsotnosti polnega agonista – kaže funkcionalno agonistično aktivnost, ko se veže na R –daje odgovor.
- ▶ ta odgovor je manjši, kot je odgovor na polni agonist, ker ima parcialni agonist manjšo intrinzično aktivnost

- **Funkcionalni antagonist**

- ▶ V prisotnosti polnega agonista-kaže funkcionalno antagonistično aktivnost, njegova vezava na R bo dala zmanjšala odgovor kot je pri polnem agonistu

Parcialni agonisti imajo možnost zdraviti psihopatološka stanja, ki odražajo pomanjkanje NT ali pa izkazujejo previsok NT nivo

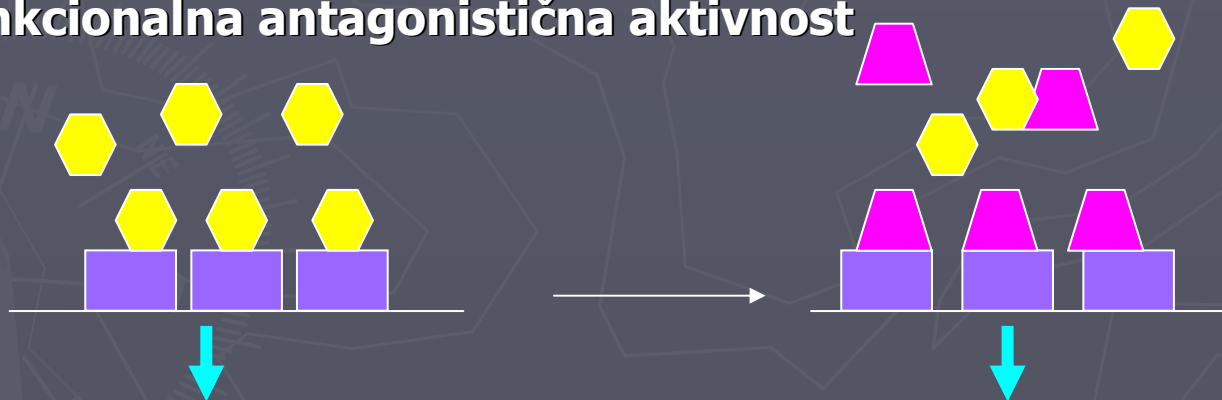
Funkcionalna agonistična aktivnost



 Parcialni agonist

 Polni agonist

Funkcionalna antagonistična aktivnost



Polni odgovor

Zmanjšan odgovor

Koncept stabilizacije dopamina – DSS



Ohranjanje ali **dvig** dopaminske neurotransmisije, kjer je **prenizka** in **zmanjšanje** dopaminske neurotransmisije, kjer je **previsoka**

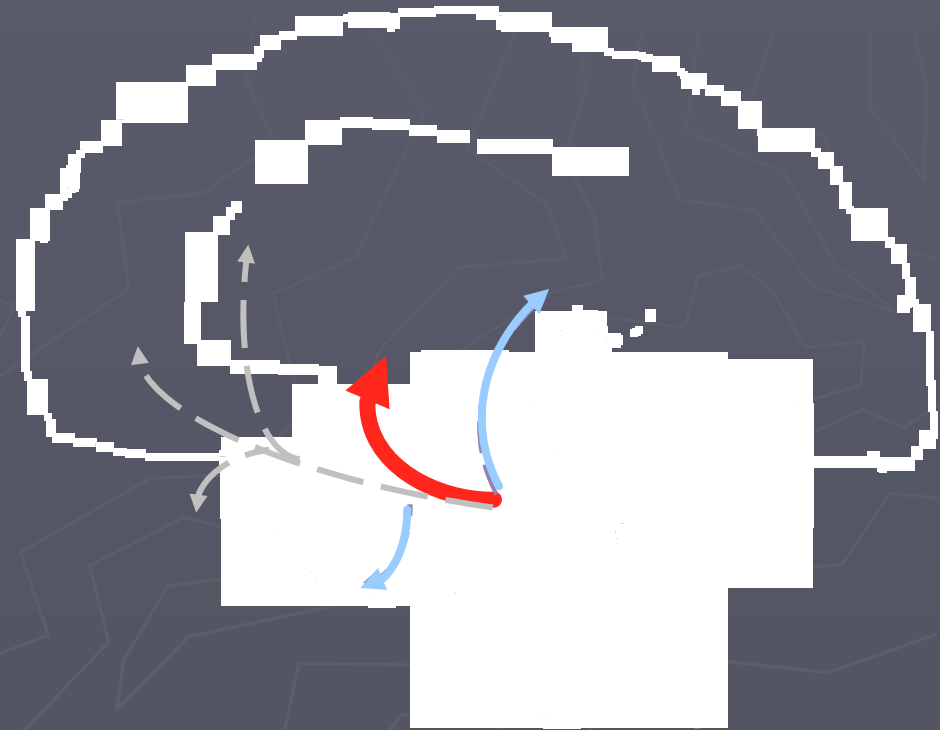
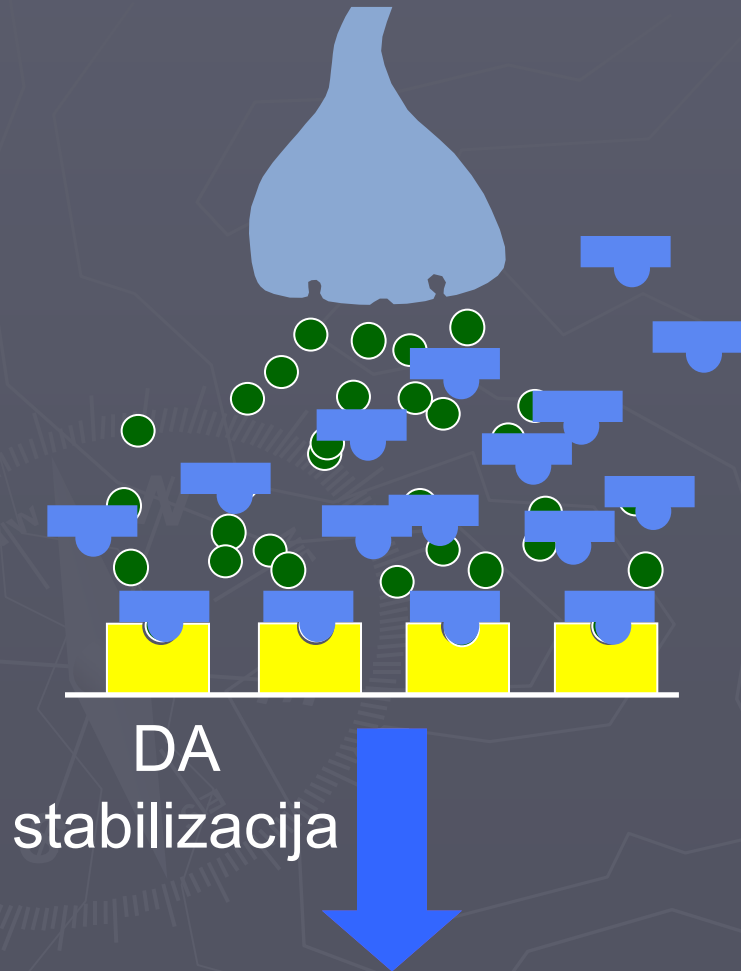
Torej, v smislu zdravljenja psihoze...

- ▶ zmanjšanje hiperaktivnosti D nevronov-pozitivnih simptomov
- ▶ istočasno dvigniti preslabo aktivnost D nevronov-negativni in kognitivni simptomi
- ▶ ohraniti fiziološko funkcijo D nevronov, ki regulirajo motorične gibe in prolaktin



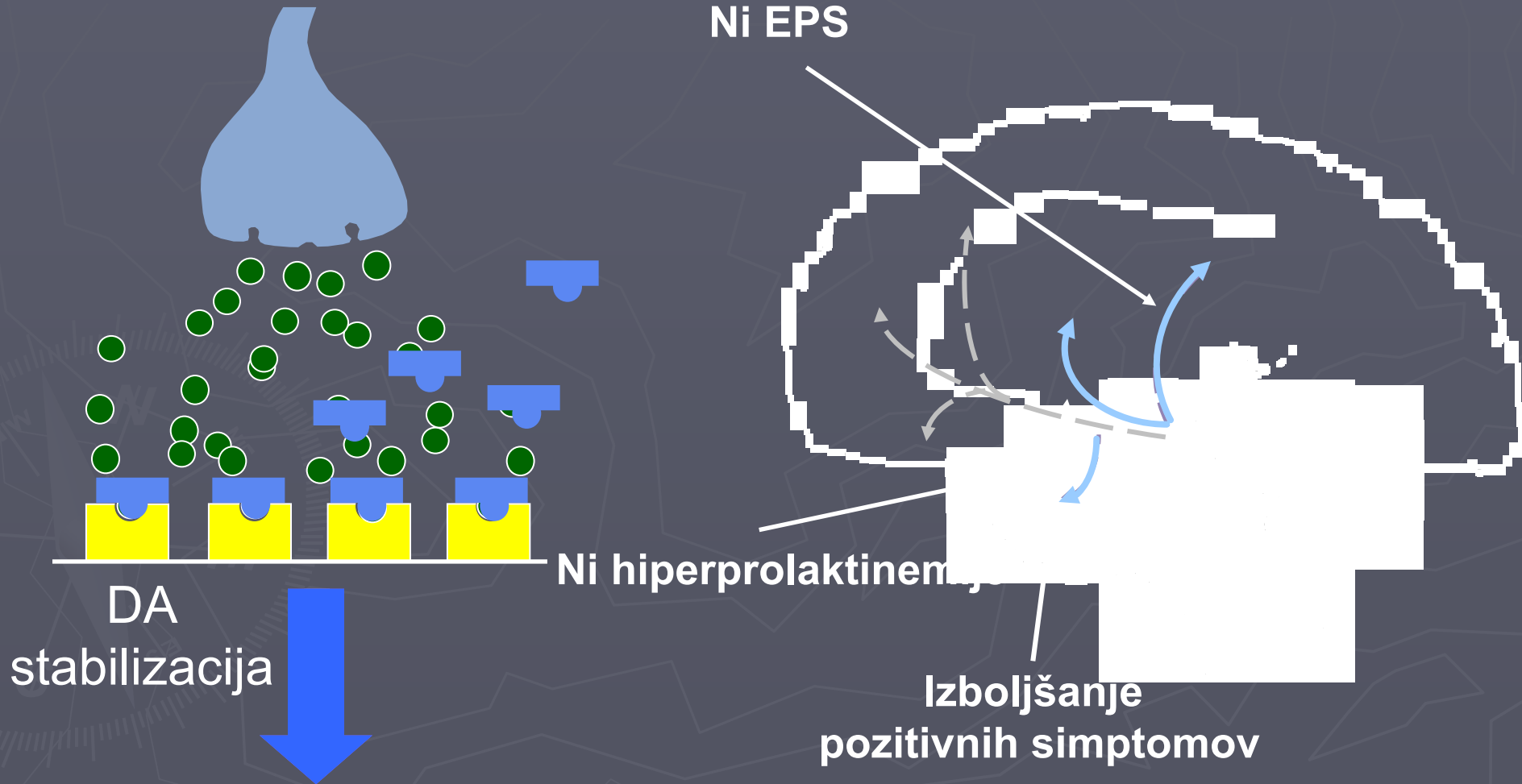
V istih možgani istočasno

Dopaminski parcialni agonizem: pozitivni simptomi in EPS



EPS = ekstrapiramidni simptomi

Dopaminski parcialni agonizem: pozitivni simptomi in EPS



► Klasični antipsihotiki:

- flufenazin (Moditen),
- haloperidol (Haldol),
- cuklopentiksol (Clopixol),
- flupentiksol (Fluanxol),
- levomepromazin (Nozinan),
- promazin (Prazine),

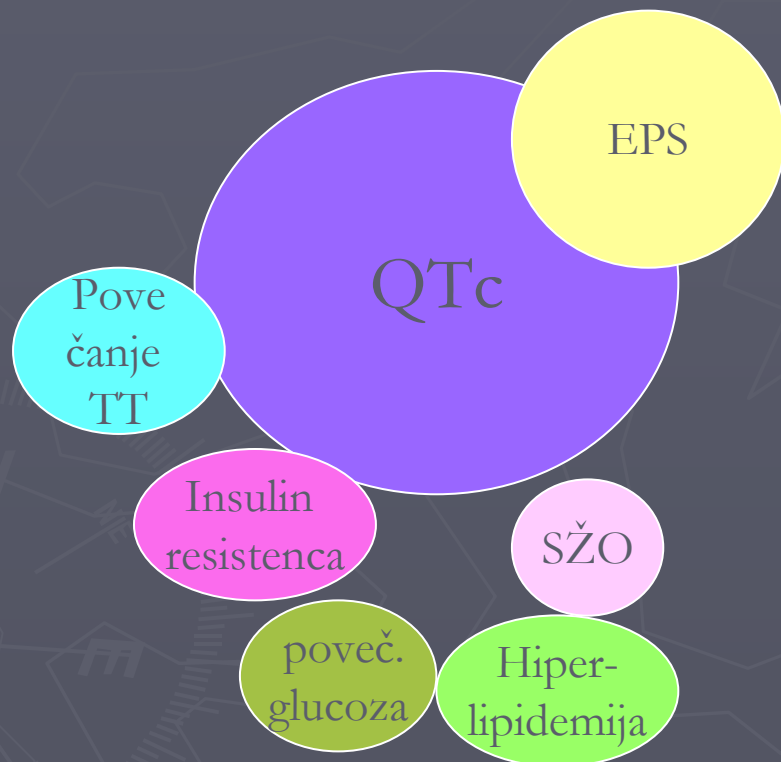


vse manj

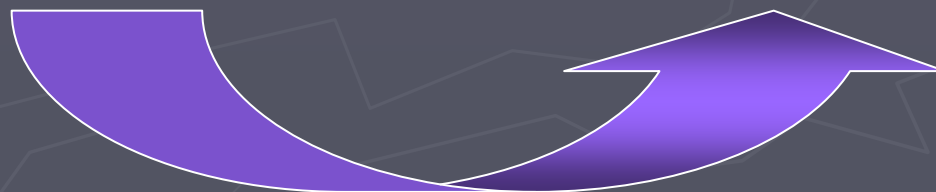


Premik v rizičnosti

Predhodna percepcija



Realnost



AAP IN METABOLNE POSLEDICE

(ADA Consensus on Antipsychotic Drugs)

	↑ tel.teže	↑ tveganje za DM	dislipidemija
Klozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	D	D
Kvetiapin	++	D	D
Aripiprazol*	+/-	-	-
Ziprazidon*	+/-	-	-

+ učinek; - ni učinka; **D** = diskrepantni rezultati; *omejeni podatki.

Neželeni učinki antipsihotikov

- ▶ EPS (akatzija, diskinezije, distonije, parkinsonizem, tardivne diskinezije)
- ▶ Sedacija
- ▶ Antiholinergični (suha usta, motnje vida, obstipacija, retenca urina)
- ▶ Antiadrenergični (tahikardija, hipotenzija, aritmije – klozapin)
- ▶ Motnje spolnih funkcij
- ▶ Galaktoreja, ginekomastija, motnje menstruacije
- ▶ Hematološki
- ▶ Povečanje telesne teže, motnje v regulaciji glukoze
- ▶ Motnje kognitivnih funkcij (atipični manj, celo pozitivno delovanje)

2 - 4 tedne

3 - 6 tednov

akutno izboljšanje



nadaljnje izboljšanje

Vzdrževalno in profilaktično zdravljenje shizofrenije

Dolgotrajna (long-term) terapija in vzdrževalno zdravljenje imata dva namena:

- ▶ terapevtski-suprimirajoči učinek na preostale psihotične znake,
- ▶ profilaktični učinek v preprečevanju relapsov.

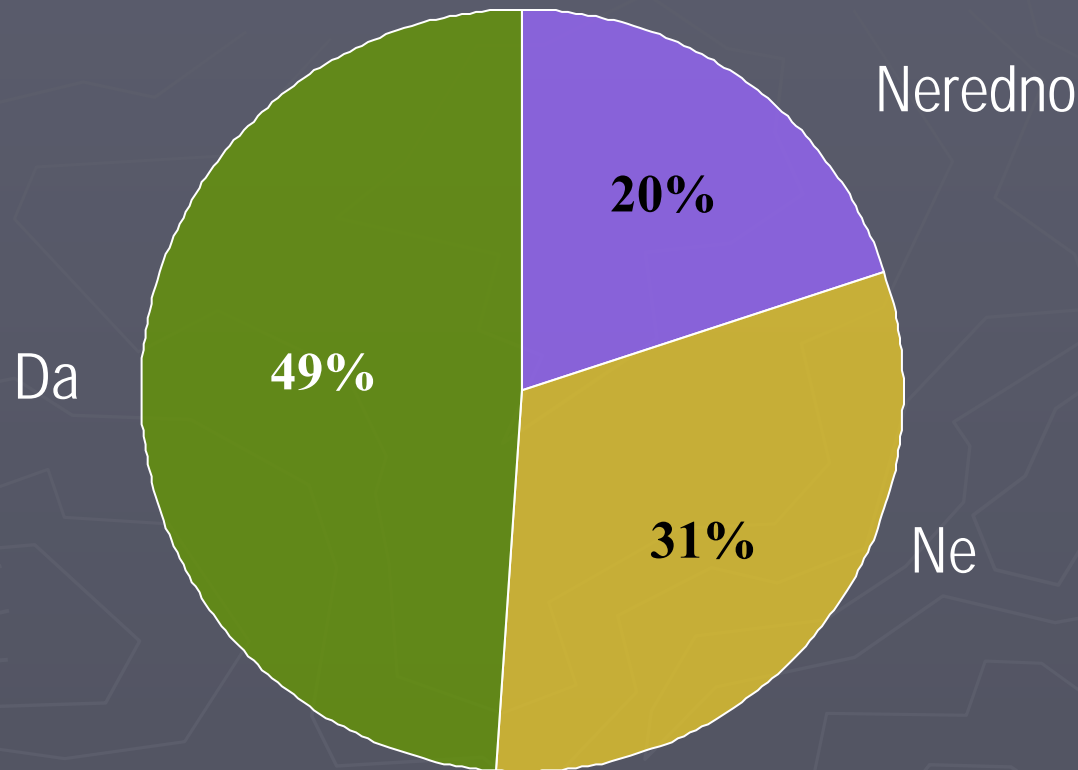
- ▶ Antipsihotike, na katere je bil bolnik odziven v akutni fazi zdravljenja, uporabljamo tudi v dolgotrajnem in vzdrževalnem zdravljenju shizofrenije.
- ▶ Antipsihotična zdravila - v najnižjih odmerkih, ki še zagotavljajo uspešno preprečevanje ali vzdrževanje določenega stanja.

Najugodnejši za dolgotrajno uporabo pri bolnikih s slabim sodelovanjem v zdravljenju so depo preparati:

- ▶ flufenazin dekanoat (Moditen depo)
- ▶ haloperidol dekanoat (Haldol depo)
- ▶ cuklopentiksol dekanoat (Clopixol depo)
- ▶ flupentiksol dekanoat (Fluanxol depo)
- ▶ prvi atipični antipsihotik risperidon kot Risperdal Consta®

SODELOVANJE V ZDRAVLJENJU -*

redno jemanje zdravil



*Prospektivno: 1-letno spremljanje (odvzem krvi in vprašalnik - pacient, lečeči zdravnik, svojci)

Zdravila za fazno profilakso afektivnih in shizoafektivnih motenj

► V akutni fazi manije in depresije uporabljamo:

- antipsihotike
- litij
- valproat
- lamotrigin
- BZD
- ostalo

V profilaksi afektivnih motenj in shizoafektivnih motenj se uporabljajo:

- atipični antipsihotiki – olanzapin, kvetiapin, risperidon
- litij
- antikonvulzivi - karbamazepin, natrijev valproat, lamotrigin, ostali)
- antidepresivi

Litij

- ▶ Največji problem v zdravljenju z litijem je njegovo ozko terapevtsko okno, kar pomeni, da ni preveč prostora med odmerki, ki so prenizki, da bi bili učinkoviti in med odmerki, ki so previsoki, torej toksični.
- ▶ Kontrola plazemske ravni

▶ **Najpogostejši neželeni učinki so:**

- ▶ droban tremor rok (se poveča ob kombinaciji z SSRI antidepressivi)
- ▶ poliurija
- ▶ polidipsija (diabetes insipidus)
- ▶ povečanje telesne teže
- ▶ povečanje ščitnice z ali brez hipofunkcije
- ▶ zmanjšanje kreativnih sposobnosti.
- ▶ Toksičnost litija lahko nastopi v redkih primerih že ob povprečnih koncentracijah v krvi, ali ob nihanju koncentracij ali pri previsokih krvnih koncentracijah.

Znaki toksičnosti litija so:

- ▶ močan tremor
- ▶ utrujenost
- ▶ vrtoglavica
- ▶ zabrisan govor
- ▶ diareja
- ▶ bruhanje
- ▶ ob hudi zastrupitvi cerebelarni znaki (ataksija, rigidnost zobatega kolesa)

► **Primeri zastrupitve z litijem** lahko nastopijo

- pri nepravilnem jemanju,
- pri dieti z malo soli,
- zdravljenju z diuretiki in NSAR,
- pri nekaterih somatskih obolenjih kot so motene ledvične funkcije, diareja, povečana telesna temperatura, driska in bruhanje, krg posegi.

Valprojska kislina (Apilepsin ®, Convulex®, Depakine Chrono®)

- ▶ Antiepileptik, v ZDA registriran kot stabilizator razpoloženja in se vse bolj uporablja v zdravljenju akutne manije in v vzdrževalnem zdravljenju bipolarnih motenj.
- ▶ Odmerki so do 60 mg/kg/dan, odvisno od plazemske koncentracije.

Karbamazepin (Tegretol®)

- ▶ Ima nekatere prednosti pred litijem, širšo terapevtsko širino in boljšo prenosljivost pri številnih bolnikih. Lahko ga kombiniramo z litijem.
- ▶ V prekomernih odmerkih je zelo toksičen. Med stranskimi učinki so najpogostejši hematološki.
- ▶ Potrebne so redne krvne kontrole.

- ▶ **Olanzapin (Zyprexa®)** - za zdravljenje manije in vzdrževalno zdravljenje bipolarnih motenj.
- ▶ **Kvetiapin (Seroquel®)**- vzdrževalno zdravljenje bipolarnih motenj
- ▶ **Risperidon (Risperdal®)** – se tudi uporablja za zdravljenje manije.

- ▶ **Lamotrigin – Lamictal®** registriran za zdravljenje bipolarnih motenj, tudi vzdrževalno, predvsem, ko prevladujejo depresivne faze. Zelo počasno uvajanje zaradi nevarnosti izpuščaja in nevarnega Steven-Johnsonovega sindroma.
- ▶ **gabapentin – Neurontin®, topiramate-Topamax®**, niso registrirani za zdravljenje bipolarnih motenj in so v fazi kliničnih študij ter v nekaterih primerih tudi kalcijevi antagonisti (verapamil, nimodipin) pri hitro cirkulirajočih oblikah.

Trajanje zdravljenja

- ▶ po treh petih letih poskusimo s počasnim zniževanjem odmerkov, če bolnik to zelo želi.
- ▶ Zniževanje mora biti počasno, odmerki nizki.
- ▶ Pri predhodnih zelo hudih in pogostih fazah se mora vzdrževalna terapija jemati več desetletij, praktično celo življenje.

Antidepresivi

- ▶ Življenjski riziko za hudo depresivno motnjo je 7-12% za moške in 20-25% za ženske, kar pomeni, da je to motnja, ki po pojavnosti sodi med prve tri najpogostejše.
- ▶ V ocenah prevalence depresije pri somatskih obolenjih obstajajo številne variacije, in to od 10 do 50%.

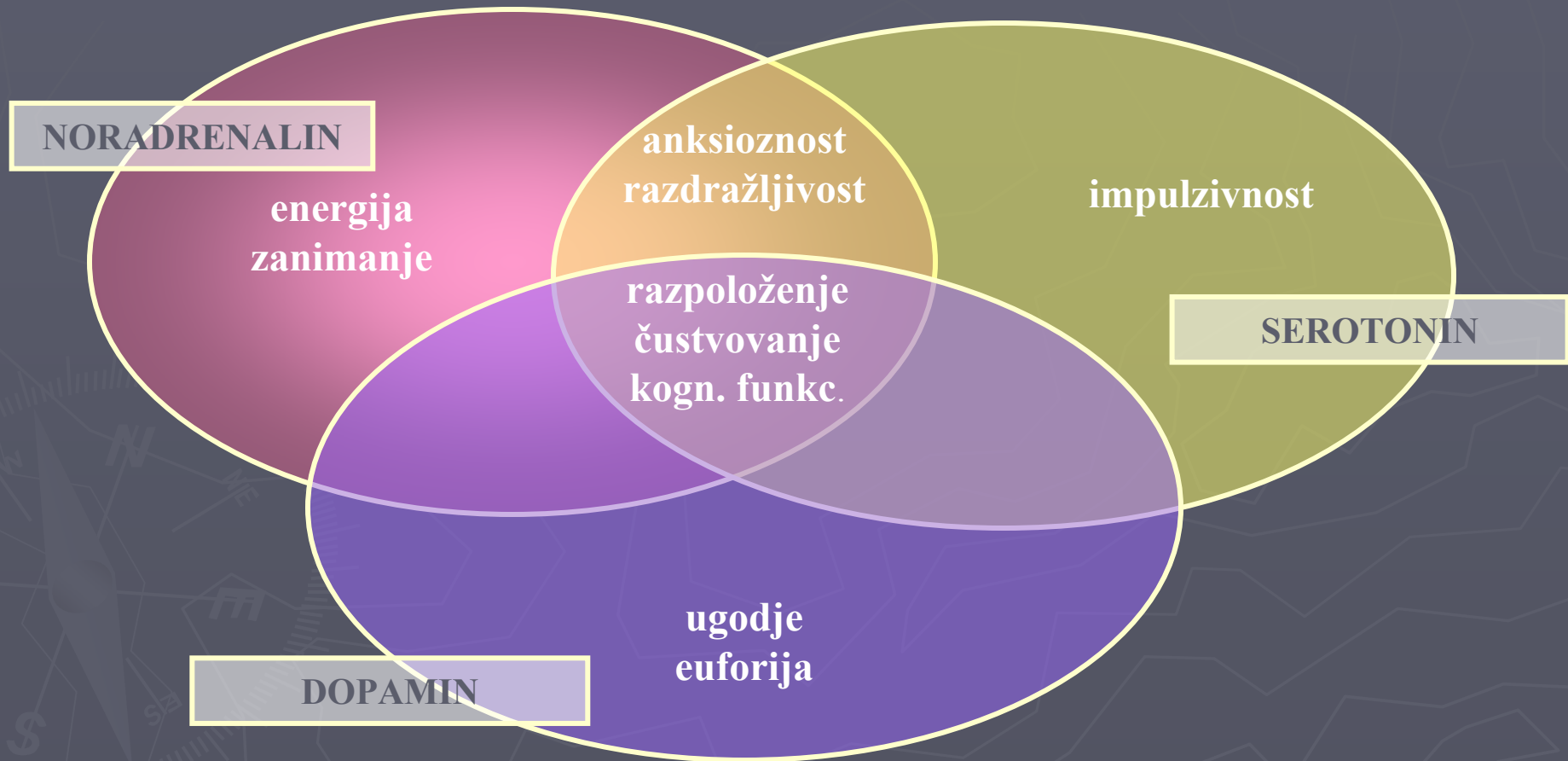
- ▶ Depresija je najbolj prevalentna psihiatrična diagnostična kategorija in najpogostejša neprepoznana kategorija.
- ▶ Posledice:
 - trajenje simptomov,
 - večje število nerazložljivih simptomov,
 - večja uporaba zdravstvenih uslug,
 - povečani zdravstveni stroški,
 - manj možnosti za učinkovito zdravljenje,
 - slabša prognoza in slabša kvaliteta življenja.

- ▶ Do pomembnega izboljšanja simptomov ne pride pri vsakem bolniku, ki ga zdravimo z antidepresivi



- ▶ Fokus zdravljenja - iz akutnega zdravljenja, ki je v številnih primerih uspešno, v dolgotrajno zdravljenje.
- ▶ po 6 do 8 tednih zdravljenja z enim antidepresivom v primeru terapevtske odzivnosti preide v nadaljevalno fazo 16 do 20 tednov po doseženi remisiji
- ▶ kasneje v vzdrževalno fazo različne dolžine.

Nevrotransmitterji, ki sodelujejo pri uravnavanju razpoloženja



Danes: več teorij o etiologiji depresije

- ▶ **Monoaminska hipoteza** - preveč enostavna za razumevanje depresije,
- ▶ predpostavlja, da so simptomi depresije posledica funkcionalnega pomanjkanja nevrottransmitterjev v osrednjem živčnem sistemu, predvsem noradrenalina, serotonina in dopamina.
- ▶ Omogočila je:
 - boljše razumevanje fizioloških funkcij monoaminskih nevrottransmitterjev
 - razvoj antidepresivov
 - nadgradnjo novih hipotez o etiologiji depresije.

- ▶ **Receptorska teorija** o etiologiji depresije – tudi povezana z mehanizmom delovanja antidepressivov
 - nekaj je narobe z nevrottransmitterskimi receptorji, posledica česar je pomanjkanje monoaminov.
- ▶ Ne pojasnjuje vseh učinkov antidepressivov in etiologije depresije.
- ▶ Blokada receptorjev z antidepressivi je bolj povezana z njihovimi neželenimi učinki, kot pa s specifičnimi terapevtskimi učinki.

► **Monoaminska hipoteza genske ekspresije:**

- pri depresiji ne gre za čisti deficit monoaminov, temveč se sistemi ne odzivajo normalno,
- nastopi zaradi psevdoaminskega deficita, ki je posledica nezadostnega prenosa signalov monoaminskih neurotransmiterjev do njihovih postsinaptičnih nevronov v prisotnosti normalne količine neurotransmiterja in receptorjev,
- če obstaja torej moten signal, lahko to privede do nepopolnega celičnega odziva, posledica česar je potem deficit neurotransmiterja.

► **Druge biokemične hipoteze:**

- **nevrokininska hipoteza depresije:**
- antagonist **substance P** in drugi **nevrokinini** (**nevrokinin A** in **nevrokinin B**) imajo **antidepresivne učinke**,
- **substanca P** in drugi **nevrokinini** so prisotni v tistih **možganskih predelih**, za katere se smatra, da so povezani s **čustvi** (npr. **amigdalna jedra**),
- **nevrokinini** bi naj imeli tudi **regulatorno vlogo** v **monoaminski nevrottransmisiji**.

► CRF (Corticotropin Releasing Factor - kortikotropin sproščajoči hormon) hipoteza:

- celotni CRF krog je pri nekaterih depresivnih bolnikih prekomerno aktiven,
- odraža se s povečanjem plazemskih koncentracij kortizola in nekaterih drugih hormonov, s povečano koncentracijo CRF v likvorju, povečano CRF imunoreaktivnostjo ter z down regulacijo CRF-tip1 receptorjev, ne pa CRF-tip2 receptorjev.
- CRF-tip 1 receptorji - odgovorni za spremembo CRF signala, s čimer lahko inducirajo z depresijo povezane simptome.

- Proučujajo vlogo gamaaminomaslene kisline, holinergičnega sistema in glutamata, vendar še brez pomembnih ugotovitev.

Koboth FD et al. J Clin Psychopharmacol 1998.

Malizia M et al. Arch Gen Psychiatry 1998.

Kako delujejo antidepressivi:

Monoaminska nevrottransmitterska hipotez
(up regulacija in down regulacija
receptorjev)

- ▶ Presinaptična – blokada sproščanja NT – akcija odvisna od lokacije in podtipa R
- ▶ Postsinaptična – prenos signala deluje na ciljno gensko ekspresijo

► Presinaptična – blokada sproščanja NT –
akcija odvisna od lokacije in podtipa R -
Serotonin:

- izhaja iz n. raphe
- 14 različnih tipov receptorjev (5-HT_{1A} in 5-HT_{1D} sta presinaptična)

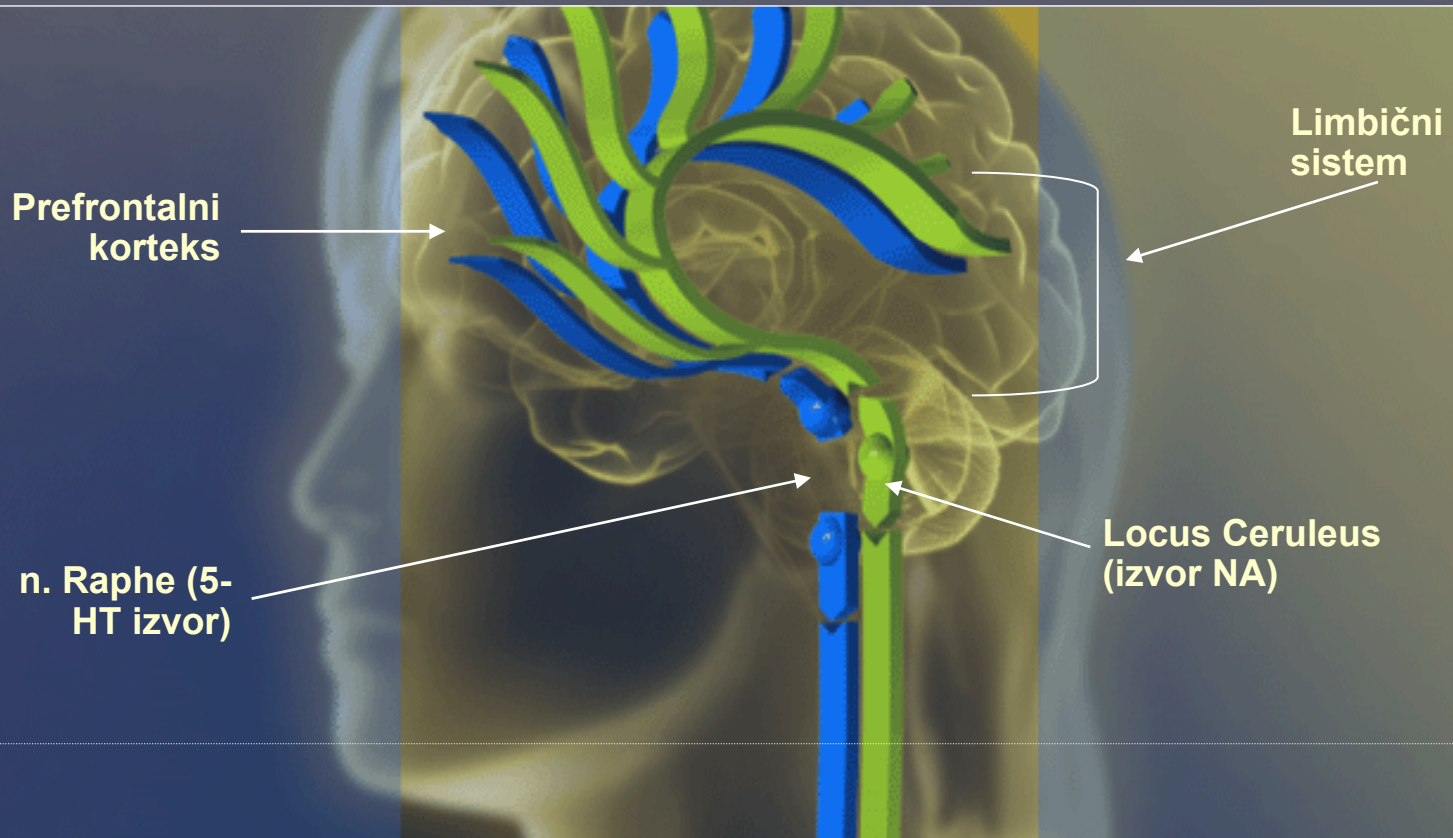
► Serotoninske projekcije:

- Frontalni korteks – razpoloženje
- Bazalni gangliji – obsesivno kompulzivna dejanja
- Limbično področje – anksioznost in panika
- Hrbtenjača – spolni odziv
- GI trakt – motiliteta
- Hipotalamus – spanje, bruhanje (5-HT₃)
- Center za spanje

► Presinaptična – blokada sproščanja NT – akcija odvisna od lokacije in podtipa R - Noradrenalin:

- 10 različnih podtipov, alfa 1 in 2, beta
- Projekcije v frontalni korteks – razpoloženje
- Limbični predel – čustva, energija
- Možgansko deblo – krvni pritisk

Serotonin 5-HT in noradrenalin NA v možganih



Cooper JR, Bloom FE. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 1996.

► Presinaptična – blokada sproščanja NT –
akcija odvisna od lokacije in podtipa R –
Dopamin:

- 5 različnih receptorskih podtipov
- Ni dobro opredeljen

Vrste AD

Farmakološka skupina	Zdravilo
TCA – triciklični antidepresivi (Tricyclic Antidepressants)	amitriptilin, klomipramin, maprotilin, dezipramin, dotiepin, doksepin, nortriptilin, imipramin, lofepramin,
MAOI – monoaminooksidazni inhibitorji (Mono Amino Oxidase Inhibitor)	ireverzibilni: fenelzin, tranilcipromin, izokarboksazid; reverzibilni (RIMA – reverzibilni inhibitorji MAO-A): moklobemid
SSRI – selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor):	citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin
SNRI – inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor)	duloksetin, milnacipran, venlafaksin
NRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina (Noradrenaline Reuptake Inhibitor)	reboksetin
NaSSA – noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi (Noradrenergic and Selective Serotonin Antidepressants)	mianserin, mirtazapin, setiptilen
NDRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitors)	bupropion
SARI – serotoninski antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema serotonina (Serotonin 2 antagonist/Reuptake Inhibitors):	trazodon
Povečevalci serotoninskega privzema	trazodon
Naravni pripravki:	šentjanževka (St. John Wort)

Triciklični antidepresivi (amitriptilin-Amyzol®, doksepin-Sinequan®, klomipramin-Anafranil®, maprotilin-Ladiomil®)

- ▶ Klasični antidepresivi - posebno neugodni.
- ▶ Niso problematični samo neposredni neželeni učinki TCA, temveč tudi interakcije z drugimi sočasno uporabljanimi zdravili, ki jih predpisujejo psihiatri in nepsihiatri.

SSRI – selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina

- ▶ sertralin-Zoloft®, Asentra®; fluoksetin-Prozac®, Fluval®, Portal®; citalopram-cipramil®, escitalopram- Cipralex®, paroksetinSeroxat®, Paroxat ®, fluvoksamin-Avoxin®
- ▶ boljši varnostni in toksični profil,
- ▶ pomen pri samomorilni nevarnosti ter običajno ne potrebujejo titracije odmerkov.
- ▶ OCD, panične motnje, premenstrualni sindrom, motnjah hranjenja, PTSD, anksiozne motnje.
- ▶ Delujejo kot inhibitorji ponovnega privzema serotonina iz sinaptične reže.

MAOI- moklobemid-Aurorix® (inhibitor MAO A) ima manj vpliva na kognitivne funkcije kot TCA, morda celo nekaj ugodnih učinkov nanje. Uporablja se tudi v zdravljenju socialne fobije v višjih odmerkih, to je do 750 mg.

Inhibitorji ponovnega privzema serotonina in nordrenalina-venlafaksin in venlafaksin ER (Efectin®, EfectinER®) ter duloksetin (Cymbalta®)

- ▶ sočasna blokda privzem serotonina in noradrenalina pomeni dodatno učinkovitost v zdravljenju depresije in tudi nekaterih drugih simptomov.
- ▶ Serotonergične in noradrenergične poti se v osrednjem živčevju prekrivajo v številnih funkcijah, kot so spanje, deloma anksioznost, razpoloženje in odgovor na stres tr bolečina (notranji analgetični sistem).

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina-reboksetin (Edronax®),

- ▶ potenten inhibitor ponovnega privzema noradrenalina iz sinaptične reže, s čimer se pomembno poveča raven noradrenalina v možganih, s tem pa bi naj bil povezan antidepresivni učinek.

Noradrenalinsko-serotoninski modulatorji -
mirtazepin (Remeron®)

Serotoninski modulatorji so nefazodon, tianeptin (Coaxil®) in trazodon, ki se redkeje uporabljajo.

- ▶ Zdravljenje mora trajati najmanj 6 do 12 mesecev po vzpostavljeni remisiji simptomov.
- ▶ Izbira antidepresivnega zdravila odvisna od:
 - klinične slike
 - morebitnih drugih komorbidnih motenj in somatskih obolenj,
 - na našem poznavanju farmakologije in upoštevanju razmerja med koristnostjo in nevarnostjo zdravljenja.

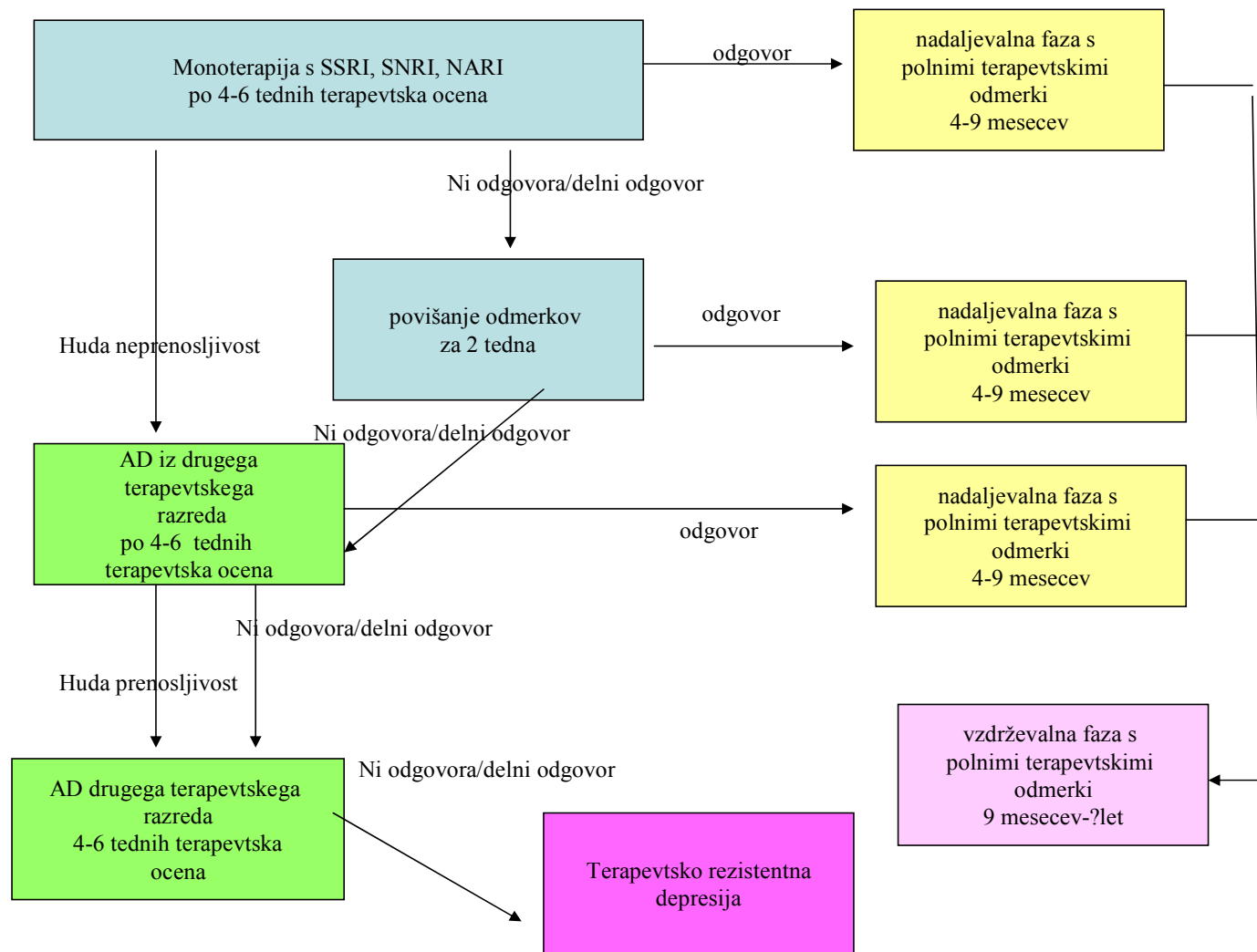
► Pomembno:

- Neželeni učinki
- Interakcije (ne pozabiti, da veliko bolnikov jemlje rastlinske pripravke npr. šentjanževko),

Mladi bolniki, brez drugih zdravil, ni problem...

Starejši bolniki, z drugimi zdravili, potrebna pozornost,

veliko je dejavnikov, na katere moramo misliti...



Nova zdravila – “Pipeline”

mehanizem delovanja

- ▶ NA/DA/5HT
- ▶ Melatoninerški agonist, selektivni 5-HT_{2c} antag.
- ▶ Glukokortikoidni receptor. antagonist
- ▶ Substanca P antagonist
- ▶ CRF antagonist

zdravilo

- ▶ Olanzapine+fluoxetine (že v ZDA)
- ▶ Agomelatine
- ▶ Org 34517, mifepriston
- ▶ MK-0869, drugi

Anksiolitiki

Splošna ocena, ki najbrž velja tudi za Slovenijo, je **da ena od petih odraslih žensk in eden od desetih odraslih moških vsaj enkrat na leto vzame (jemlje) enega od benzodiazepinov.**

Tudi v primeru, če je ta ocena pretirana, je očitno, da se benzodiazepini predpisujejo tudi zaradi indikacij, ki niso več (samo) zdravstvene.

Okoli 2% odrasle populacije v ZDA in v VB več kot 12 mesecev uživa predpisane BZD (v VB je to približno 150 oseb na vsakega splošnega zdravnika).

50% izmed njih uživa BZD 5 let ali več.

Koristi BZD

- ▶ zmanjševanje anksioznosti
- ▶ spanje
- ▶ depresija
- ▶ antikonvulzivno, mišično relaksantno
- ▶ vznemirjenost, agitacija
- ▶ psihotične motnje

Riziko BZD

- ▶ odvisnost
- ▶ toleranca
- ▶ zloraba
- ▶ kognitivne motnje
- ▶ dezinhibicija
- ▶ psihomotorna oškodovanost
- ▶ depresija

Odvisnost

- ▶ dobro znana, premalo upoštevana
- ▶ BZD sprva zaradi anksiolitičnih in hipnotičnih učinkov, nato zaradi odtegnitvenih simptomov
- ▶ doctor shopping
- ▶ ženske : moški = 2 : 1
- ▶ največ od 50 do 65 leta za anksiolitike, nad 65 za hipnotike

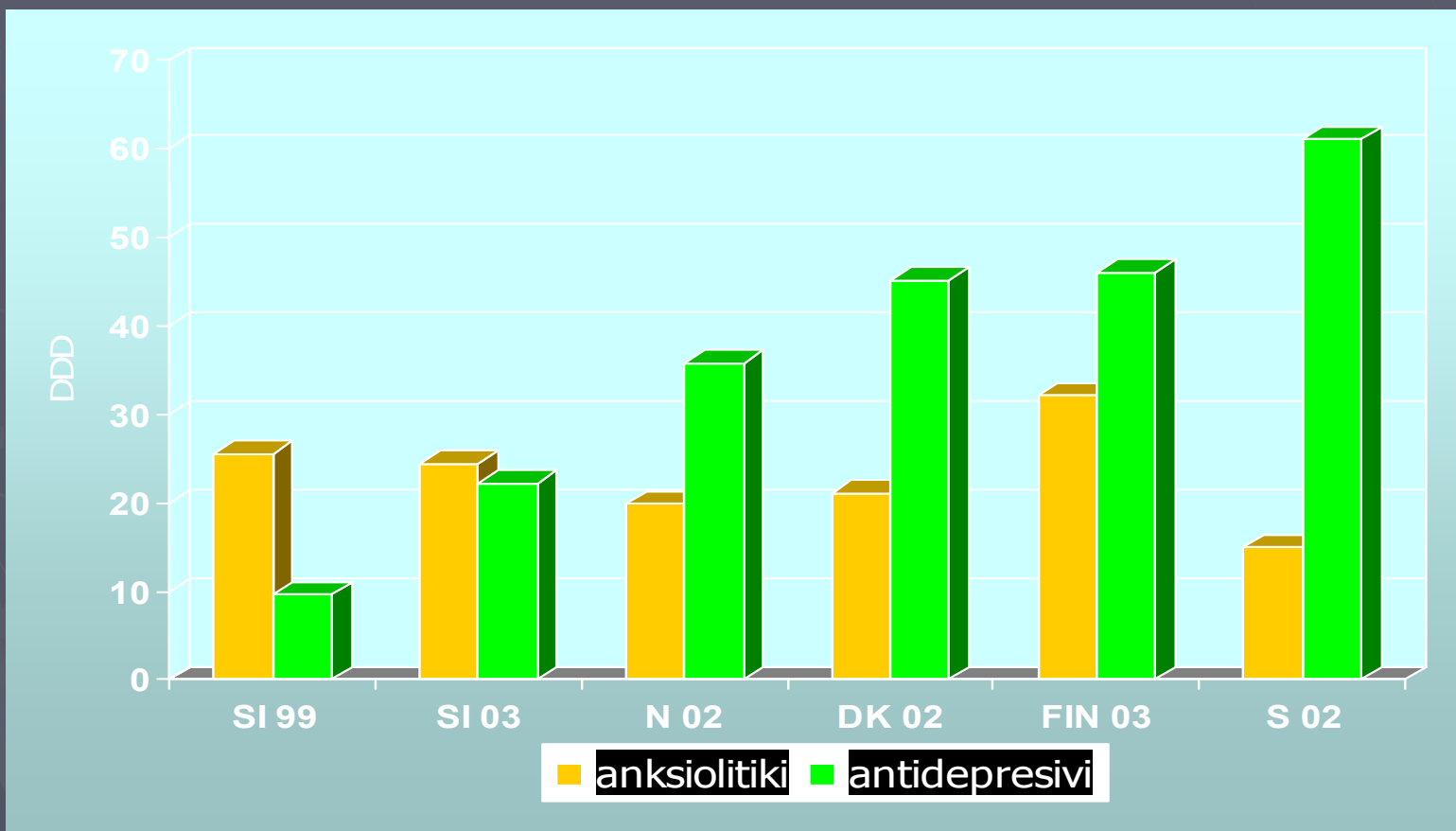
Toleranca

- ▶ na vse farmakološke učinke BZD
- ▶ najhitreje se razvije toleranca na hipnotične učinke – že po nekaj tednih
- ▶ toleranca na anksiolitične učinke počasneje – po 4 mesecih verjetno ni več zadržanja anksiolitičnih učinkov

- ▶ delna toleranca, nadaljnja učinkovitost – supresija odtegnitvenih simptomov
- ▶ izvajanje vsakodnevnih aktivnosti pri odmerkih **500 mg do 1000 mg diazepam**

Rekreacijska uporaba BZD

- ▶ vse večji problem
- ▶ redko primarna, 30% do 90% uživalcev psihoaktivnih snovi uživa tudi BZD
- ▶ za povečanje euforičnega učinka, ali pa za zmanjševanje abstinencijskih simptomov



- ▶ **Načeloma vedno uporabljamo le en benzodiazepin.**
- ▶ Uporaba več benzodiazepinov - krepitev in večja pogostnost neželenih učinkov,
- ▶ ne pa večja učinkovitost (motnje spanja zdravimo z višjimi večernimi odmerki že uporabljanega benzodiazepina).
- ▶ **Zdravljenje z benzodiazepini naj bo čim krajše!! (4-6 tednov).**

- ▶ pri predpisovanju upoštevati jasne indikacije
- ▶ opozoriti na možnost odvisnosti in posledic
- ▶ samo pri istem zdravniku
- ▶ spremljati učinke
- ▶ nižati odmerke v dogovoru z bolnikom
- ▶ ne odvisnim od drugih psihoaktivnih substanc

- ▶ potrebno je racionalno predpisovanje
- ▶ ocena koristnosti in rizičnosti
- ▶ kontrola trajanja jemanja

- ▶ **BOLNIKOM JE VEDNO POTREBNO RAZLOŽITI NJIHOVO ZDRAVLJENJE, PREDVSEM POMEN ZDRAVLJENJA IN NEŽELENE UČINKE**
- ▶ **POTREBNO JE PREVERJATI SODELOVANJE V ZDRAVLJENJU**
- ▶ **VEDNO JIM JE POTREBNO NUDITI PODPORO IN STISK ROKE.**