

Prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
(editor)

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

MUDr. Tomáš Páleníček, Ph.D.

KLINICKÁ PSYCHOFARMAKOLOGIE

2. aktualizované vydání

1 KLASIFIKACE

1.1 NEUROVĚDNÍ KLASIFIKACE PSYCHOFARMAK

Jako psychofarmaka obecně nazýváme léčiva, která ovlivňují lidskou psychiku. Mnohá psychofarmaka přitom překračují hranice svých původních indikací, tak např. antidepresiva se běžně používají v léčbě úzkostných poruch i nespavosti, antipsychotika v léčbě bipolární poruchy (mánie, depresivní fáze, jako stabilizátory nálady), neklidu, agresivity či chorey. Klasifikace psychofarmak dle původní indikace může být někdy matoucí, protože nevystihuje vždy mechanismus působení. Vedle dosud používané anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace vznikla klasifikace psychofarmak založená na neurovědním základě (www.Nbn2R.com).

Druhá revize neurovědní klasifikace z roku 2019 obsahuje 10 hlavních farmakologických zásahů psychofarmak, které odpovídají primárnímu neurotransmitterovému působení (viz tab. 1.1). Dále jsou psychofarmaka charakterizována devíti mechanismy zásahu (enzymatický inhibitor, enzymatický modulátor, uvolňovač, inhibitor zpětného vychytávání, receptorový agonista, receptorový antagonist, receptorový parciální agonista, alosterický modulátor, blokátor iontového kanálu), kterým daný neurotransmitterový systém ovlivňují. Schéma dvou hlavních os tohoto systému vystihuje tabulka 1.1, která je doplněna o psychofarmaka, jež zatím nebyla do systému klasifikace oficiálně

zavzata. Klasifikace mimo dvou hlavních os obsahuje ještě pět dimenzí, které popisují neurobiologii, schválené indikace, účinnost a nežádoucí účinky, praktické poznámky a poznámky ohledně těhotenství. Kombinace prvních dvou os je hrubým zařazením psychofarmaka, které definitivně určuje až neurobiologický zásah. Ten je popsán v naší publikaci vždy u každého léku v části farmakodynamika a odpovídající tabulce. Kromě webové verze (<https://nbn2r.com/>) je Nbn k dispozici v podobě mobilní aplikace, která je volně ke stažení, existují i separátní aplikace nomenklatury pro farmakoterapii dětí a dospívajících, a také pro pacienty a jejich rodiny.

V tabulce 1.1 je uvedena strana odkazující na lékový přehled daného léku. Pokud odkaz na stránku chybí, je to proto, že lék není v ČR registrován nebo je registrován, ale jeho lékový profil jsme do knihy nezařadili, neboť jeho frekvence užití je mezi psychiatry nízká. Tabulku 1.1 si lze představit jako Mendělejevovu tabulku prvků, která může být postupně doplňována o další místa farmakologického zásahu i další mechanismy působení psychofarmak a může sloužit jako výuková pomůcka. Z praktických důvodů nicméně v naší knize nadále uvádíme tradiční dělení psychofarmak na skupiny dle jejich primární indikace.

■ **Tabulka 1.1** Neurovědní klasifikace psychotropních látek (Neuroscience based Nomenclature, druhé vydání, upraveno dle www.NbN2R.com)

Neurotransmiterový systém	Mechanismus účinku	Léčivá látka	Strana
1. ACETYLCHOLIN			
acetylcholin	muskarinový enzymatický inhibitor	donepezil	559
		galantamin	563
		rivastigmin	571
	muskarinový antagonist	atropin	
		biperiden	
		procyklidin	
	muskarinový agonista	xanomelin	
nikotinový parciální agonista	vareniklin	630	
	cytisiniklin		
nikotinový antagonist	amantadin		
2. DOPAMIN			
dopamin	inhibitor vezikulárního transportéru 2	deutetrabenazin	
		tetrabenazin	
		valbenazin	
	inhibitor zpětného vychytávání inhibitor COMT	modafinil	610
		entakapon	
		tolkapon	
	agonista	apomorfin	
		bromokriptin	
		kabergolin	
		L-dopa	
		pramipexol	
		ropirinol	
	antagonista	rotigotin	
		amisulprid	184
		flufenazin	204
haloperidol		213	
melperon		253	
sulpirid		285	
tiaprid	289		
	zুক্লópentixol	302	
dopamin, noradrenalin	uvolňovač	amfetamin	
		lisdexamfetamin	597
	inhibitor zpětného vychytávání	methylfenidát	605

■ **Tabulka 1.1** Neurovědní klasifikace psychotropních látek (Neuroscience based Nomenclature, druhé vydání, upraveno dle www.NbN2R.com) – *pokračování*

Neurotransmitterový systém	Mechanismus účinku	Léčivá látka	Strana	
2. DOPAMIN – pokračování				
dopamin, noradrenalin, serotonin	enzymatický inhibitor	selegilin		
		parciální agonista	aripiprazol	188
			brexipiprazol	200
	kariiprazin		230	
	antagonista	chlorpromazin	219	
		flupentixol	208	
		loxapin	245	
		lurasidon	249	
olanzapin		256		
dopamin, serotonin	antagonista	quetiapin	268	
		sertindol	280	
		ziprasidon	293	
	TAAR1 agonista	ulotaront		
		ralmitaront		
dopamin, serotonin, noradrenalin	antagonista	klozapin	234	
		paliperidon	262	
		risperidon	274	
3. GABA				
GABA	agonista	baklofen		
		oxybát sodný		
	pozitivní alosterický modulátor	alprazolam	440	
		brexanolon		
		cinolazepam	488	
		diazepam	450	
		estazolam		
		eszopiklon	495	
		chlordiazepoxid	459	
		klomethiazol	594	
		klonazepam	466	
		klorazepát		
		midazolam	501	
		oxazepam	476	

2 FARMAKOLOGIE PSYCHOFARMAK

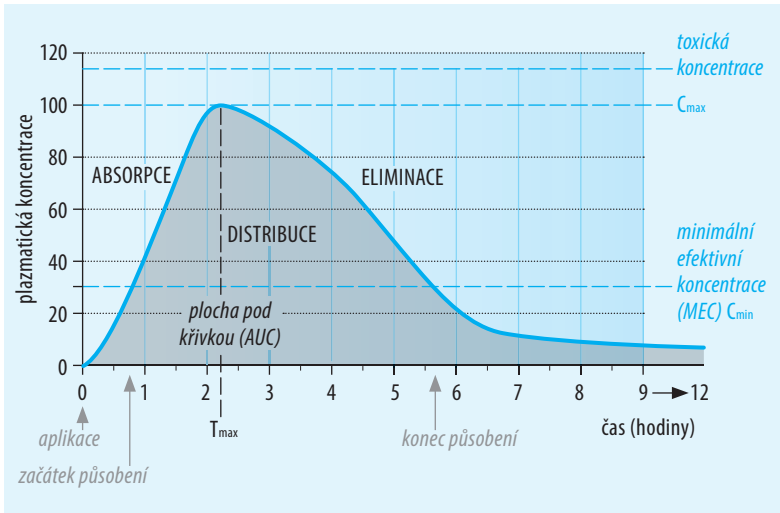
2.1 FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika popisuje a kvantifikuje děje, kterým organismus ovlivňuje účinnou látku od jejího podání po její vyloučení. Stručně řečeno, co dělá tělo s lékem. Základní farmakokinetické vztahy představují obrázky 2.1 a 2.2.

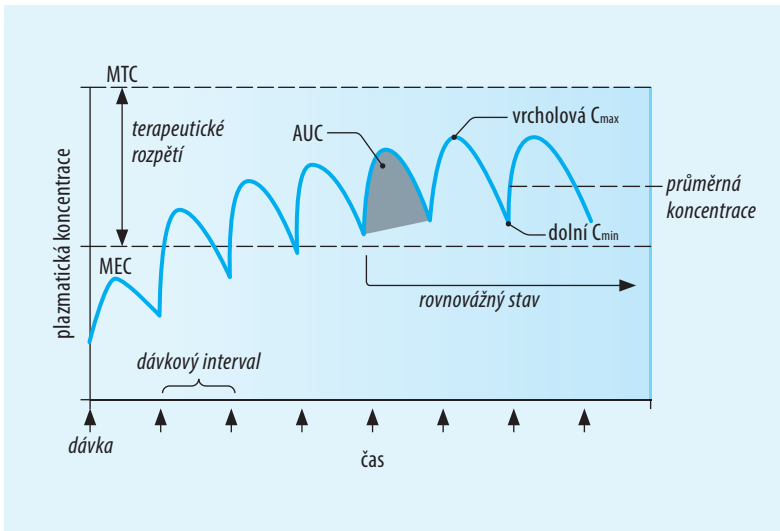
Absorpce, cesty podání a rychlost nástupu účinku

Rychlost nástupu účinku je dána především absorpcí léčiva, jež je nejvíce ovlivněna cestou podání a obvykle ji lze urychlit, pokud se obchází gastrointestinální trakt – tedy nejobvyklejší cesta perorálního podání. Nejčastěji to bývá i.v. aplikace, ale ta není vždy možná a nahrazuje ji i.m. aplikace. Intramuskulární podání je obvykle rychlejší než p.o. aplikace s výjimkou některých benzodiazepinů, které se spolehlivěji a rychleji vstřebávají p.o. než i.m. Také nosní sliznice, dýchací cesty, bukální, sublinguální i rektální oblast obchází gastrointestinální trakt (GIT) a lze tyto cesty aplikace v případě potřeby využít, je-li tomu přizpůsobena a schválena forma hromadně vyráběného léčivého přípravku či magistraliter. Transdermální aplikace také obchází GIT, ale důvodem této aplikace nebývá rychlost vstřebání, ale redukce nežádoucích účinků spojená s aplikací p.o. Obtížné s polykáním či spolehlivější dohled nad užitím léků umožňuje mimo i.v., i.m. a transdermálního aplikace i roztoky či orodisperzní tablety.

Méně tradiční formy psychofarmak shrnuje tabulka 2.1. Rychlost nástupu a trvání účinku léku ovlivňují mimo cestu podání i fyzikální a chemické vlastnosti léku i jeho formy, nosiče a technologie obalů. Na straně pacienta je to věk, rychlost vyprazdňování žaludku i jeho pH, množství potravy, plocha žaludku a střeva. Rychlost absorpce při podání p.o. pro různé formy léků je tato: roztok > emulze > suspence > tobolky > tablety > potažené tablety > tablety uvolňující se ve střevě > tablety s prodlouženým uvolněním. Forma léků označovaná jako IR (immediate release – okamžité uvolnění) má rychlejší nástup účinku, ale kratší dobu působení ve srovnání s ER (extended release – prodloužené uvolnění) či SR (sustained release – setrvalé uvolňování). Prodloužené uvolnění bývá také označováno některými výrobci jako prolon-govaná forma, tedy XL. Výhodou pomalejšího uvolňování bývá méně nežádoucích účinků spojených s rychlým nárůstem hladin psychofarmak, kterým je např. sedace. Dále je to potřeba méně častého podávání, což zlepšuje compliance při chronickém podávání. V akutní léčbě obvykle preferujeme IR formy. Lékové formy zajišťující zpomalené vstřebávání nesmí být děleny, neboť je pak narušen obal, který je obvykle důležitý pro dosažení efektu dlouhodobého vstřebávání. Absorpci p.o. léků ovlivňuje rychlost peristaltiky (průjmy, zácpa, léky) i látky s velkou



Obr. 2.1 Plazmatické koncentrace při jednorázovém, akutním podání léku a základní farmakokinetické pojmy



Obr. 2.2 Plazmatické koncentrace při opakované aplikaci léku; AUC – plocha pod křivkou, MEC – minimální efektivní koncentrace, MTC – maximální terapeutická koncentrace

■ Tabulka 2.1 Méně obvyklé formy psychofarmak

Roztoky pro p.o. aplikaci	Orodisperzní tablety / sublinguální aplikace	Transdermální aplikace	Intranazální sprej	Inhalační aplikace
<ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol* • citalopram • diazepam • escitalopram • fluoxetin* • gabapentin* • galantamin* • haloperidol • klonazepam • lithium* • midazolam • pregabalín • risperidon • tiaprid • valproát • vortioxetin • ziprasidon 	<ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol* • asenapin* • dexmedetomidin* • mirtazapin • olanzapin • paroxetin* • risperidon 	<ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol** • asenapin* • blonanserin* • buprenorfin • fentanyl • methylfenidát* • nikotin • rotigotin • rivastigmin • selegilin* 	<ul style="list-style-type: none"> • esketamin • fentanyl • ketamin • midazolam • olanzapin** 	<ul style="list-style-type: none"> • loxapin

* dostupné v zahraničí

** ve vývoji

absorpční kapacitou (aktivní uhlí, medicínské jíly). Absorpce některých psychofarmak je ovlivněna stravou. Ziprasidon a lurasidon se lépe vstřebávají s potravou, levothyroxin a melatonin naopak na lačno. Tučné jídlo zpomalí absorpci a nástup účinku u avanafilu, sildenafilinu či vardenafilu. Jídlo také zpomalí absorpci a sníží c_{\max} u rivastigminu, ale zvýší jeho plochu pod křivkou (AUC) o 30 %. Lipofilní látky se vstřebávají endocytózou, ostatní díky difuzi či pomocí transportních systémů. Parametr t_{\max} což je čas k dosažení maximální koncentrace léku nás informuje o rychlosti absorpce, která koreluje i s nástupem akutního efektu jednorázově podaných psychofarmak.

Distribuce

Distribuce léku je proces, který zajišťuje obousměrný přechod léků mezi kompartmenty. Mimo perfúze se na něm podílí koncentrační gradient mezi krví a extravaskulárním oddílem. Koncentračnímu gradientu stojí v cestě hematoencefalická bariéra (HEB), která je lépe propustná pro lipofilní léky. Hydrofilní, polární sloučeniny potřebují k transportu přes HEB transportní systém. Léky jsou v plazmě volné a dále v různé formě vázané na albumin a jiné bílkoviny, se kterými jsou transportovány krevním řečištěm. Účinná je pouze volná frakce léků. Vazba na bílkoviny může zastávat funkci zásobní a může ovlivňovat i biologický poločas léku. Pouze nevázaná frakce léku podléhá metabolismu.

Vyšší dávka, která vede k nasycení bílkovin, či snížená množství bílkovin při katabolismu, těhotenství, jaterní či ledvinná onemocnění zvyšují podíl nevázané frakce léku. Vytěsněním jiných léků z vazby na albumin může docházet k interakcím např. mezi warfarinem a některými psychofarmaky, což může být ještě potencováno zpomaleným odbouráváním díky blokadě cytochromu CYP2C9 fluoxetinem či fluvoxaminem, nebo naopak zrychleným odbouráváním warfarinu v případě třezalky přes indukci CYP3A4. Distribuční objem je fiktivní proměnná, která znamená, jak velký by měl být objem, aby v něm byla stejná koncentrace podávané látky, jako je v krvi. Je-li distribuční objem velký, pak to znamená, že se hladina v plazmě zvyšuje jen pomalu. Větší podíl tukové tkáně (obezita) zvyšuje u lipofilních látek jejich distribuční objem. Je-li distribuční objem malý, pak se rychle zaplní a hladina naroste velmi rychle. Dehydratace způsobuje snížení distribučního objemu u léků rozpustných ve vodě.

Metabolismus a vylučování

Léky jsou vylučovány z organismu stolicí či močí nezměněny (např. amisulprid, tiaprid), nebo po metabolismu léku nejčastěji v játrech pomocí cytochromového systému (CYP). Metabolizací se může lék inaktivovat na neaktivní metabolit, ale mohou vzniknout dceřiné produkty, které mohou být účinné méně (např. fluoxetin–norfluoxetin), stejně (např. risperidon–9-OH-risperidon) či více (lisdexamfetamin–dexamfetamin) než látka mateřská. Dceřiné látky mohou mít stejný farmakologický profil (kariprazin–desmethyl–kariprazin–didesmethyl–kariprazin), ale i mírně odlišný (amitriptylin–nortriptylin, imipramin–desipramin). V případě postižení jater (odd. 4.6.4) či ledvin (odd. 4.6.6)

může docházet ke změnám sérových hladin a nutnosti úpravy dávky léků, jinak může dojít k nežádoucím účinkům až intoxikaci. Ovlivněním cytochromového systému jater dochází také nejčastěji k interakcím mezi léky, případně bylinami, potravou, nápoji či kouřením. Jejich podrobný popis je v odd. 6.7 Lékové interakce. V první fázi metabolismu dochází k oxidaci, hydroxylaci, dealkylaci či redukcí léků, která může změnit potenci metabolitů, ale většinou je neinaktivuje (diazepam). K inaktivaci dochází až při druhé fázi metabolismu glukuronidací (UGT enzymy v játrech a střevech), konjugací, acetylací. Některé léky jsou metabolizovány ihned druhou metabolickou cestou (např. oxazepam, temazepam). Rozdíl druhé cesty metabolismu oproti první spočívá v tom, že neklesá s věkem, což znamená výhodu zejména pro geriatrické pacienty. Transportní systémy ovlivňují nejenom vstup léku do organismu, ale podílejí se i na jeho výstupu z organismu např. pomocí glykoproteinu-P (Gp-P), který je umístěn ve střevě, ledvinách či v hematoencefalické bariéře. Tyto transportní mechanismy mají rozdílnou afinitu k psychofarmakům a dále jsou geneticky kódovány, což ovlivňuje interindividuální rozdíly v plazmatických i intracerebrálních koncentracích podaných léků. Pro kvantifikaci vylučování je důležitým parametrem poločas vylučování, což je čas, při kterém se sníží koncentrace léku v krvi na polovinu. Tento parametr slouží k odhadu časového intervalu, a tedy i frekvence podávání léků, aby byla udržena stabilní plazmatická koncentrace. Z pohledu compliance je ideální podávání 1× denně. Dlouhý poločas má např. fluoxetin a diazepam, naopak krátký poločas má moklobemid či midazolam. Také poločas vylučování závisí na cestě podání. Například

u fentanylu je poločas vylučování 2,5 minuty při aplikaci i.v., 6,5 minut po intranazální a 7 hodin po transdermální.

Koncentrace léku v krvi

Nejzásadnějším farmakokinetickým parametrem je sérová koncentrace léků, kterou poskytují vybrané laboratoře. Lékové formy i jednotlivá psychofarmaka se mezi sebou liší v biologické dostupnosti, což je procentuální podíl podaného léku v krvi ve srovnání s i.v. podáním (kdy je biologická dostupnost 100 %). Téměř 100% dostupnost je u p.o. aplikovaného diazepamů či valproátu. Naopak méně než 30% dostupnost je u p.o. aplikovaného morfinu. U ketaminu je 100% biologická dostupnost po aplikaci intraoseální, 63–93% po i.m. a s.c., 45–50% při intranazální, 25–30% při rektální, 24–29% při sublinguální a 16–24% při p.o. K vyšetření sérových koncentrací léků přistupujeme v těchto případech:

- 1) ověření compliance a vyloučení pseudo-rezistence
- 2) při nečekaných nežádoucích účincích, kdy vzniká podezření na interakci léčiv či intoxikaci
- 3) v rámci individualizace dávek v případě terapeutického monitorování léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring). Každý

lék, pro nějž je uvedena terapeutická hladina a práh pro intoxikaci, má uvedeny tyto hodnoty u svého lékového profilu. Odběr lékových koncentrací by měl být proveden po ustálení sérových/plazmatických koncentrací, které nastávají po cca 4,5 poločasech podávaného léku ve stejných dávkách. Odběr krve na stanovení sérových/plazmatických koncentrací by měl být proveden ideálně v dostatečném odstupu od poslední dávky s výjimkou případů intoxikace, kde s odběrem neotálíme. Ideální je doba 1 poločasu vylučování od poslední dávky. V případě podezření na lékové interakce stanovujeme koncentrace všech léků. V některých případech (stanovení koncentrace klozapinu) kontrolujeme současně i hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), protože ten v případě zánětu signalizuje inhibici cestou CYP1A2 odbourávání klozapinu a jeho sérové koncentrace v době zvýšení CRP klinicky významně stoupají. Mimo současně podávaných léků je dobré mít na mysli i možnost kouření (zvýšuje odbourávání léků metabolizovaných cestou CYP1A2) či konzumaci těžalky (např. i ve formě čajové směsi), které snižují terapeutické koncentrace některých psychofarmak.

LITERATURA

1. Češková E a kol. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. 2018. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii>
2. Hefner G, et al. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1695–705.
1. Švihovec J a kol. Farmakologie. Praha: Grada, 2018.

2.2 FARMAKODYNAMIKA

Farmakodynamika informuje o mechanismu působení léku v organismu, neboli co lék dělá s organismem.

Dráhy neuropřenašečů a neuropeptidů

Klasická psychofarmaka ovlivňují neuropřenašečové dráhy (tab. 2.2). Neuropřenašeč musí splňovat tato kritéria:

- 1) přítomnost v presynaptické části neuronu
- 2) uvolnění po specifických podnětech s odezvou v cílovém místě
- 3) po zevním podání k cílové struktuře vyvolá stejný účinek, který vznikne po stimulaci příslušného neuronu
- 4) přítomnost mechanismu, který zajistí odstranění neuropřenašeče z místa aktivace po odvedení jeho práce

Funkci neurotransmiterů, neuromodulátorů a kotransmiterů mohou plnit i neuropeptidy, které se stejně jako neurotransmitery syntetizují v nervových zakončeních (viz tab. 2.2). Neuropeptidy se vážou na receptory s vysokou afinitou a s velkou potencí, zatímco neurotransmitery se vážou s vysokou afinitou, ale nízkou potencí. Označení kotransmitter odkazuje na současný výskyt neuropeptidů a neurotransmiterů. Neuromodulátory sice ovlivňují neurotransmisí, ale nejsou uvolňovány nervovým zakončením (např. neurosteroidy).

Neurotransmitery vznikají z prekurzorů, které jsou buď syntetizovány v místě působení, nebo jsou dopraveny do CNS přes hematoencefalickou bariéru (HEB) pomocí transportérů. Na syntéze neuropřenašečů se podílejí různé enzymy a jejich kofaktory (vi-

taminy, stopové prvky). Neuropřenašeče jsou skladovány v presynaptické části neuronu ve vezikulech. Zabalení a transport z vezikul a do nich zajišťují vezikulární transportéry. Jiné transportéry zajišťují návrat neurotransmiterů zpět ze synapse do presynaptické části neuronu.

Neurotransmitery jsou označovány za prvé posly, které působí na synaptické i presynaptické části neuronů a vážou se na receptory (tab. 2.3). **Ionotropní receptory** (např. nikotinový, GABA_A, NMDA, 5-HT₃) jsou spojené s **iontovým kanálem** (Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺), který se otvírá po vazbě ligandu. **Metabotropní receptory** (adrenergní, dopaminové, melatoninové, muskarinové, serotoninové, opioidní) jsou spojeny s **G proteiny**. Po vazbě ligandu na receptory dojde k aktivaci G proteinů, které operují dvěma základními mechanismy. První stimuluje či inhibuje iontový kanál, druhý aktivuje či inhibuje enzymy v membráně. Tyto enzymy vedou ke kaskádě nitrobuněčných dějů, které jsou zprostředkovány druhými posly. Dalšími typy jsou **receptory s proteinkinázovou aktivitou** (cytokininy, mozkový neurotrofický faktor – BDNF, inzulin, prolaktin) a **intracelulární receptory řídící genovou expresí** (steroidní receptory). Ionotropní receptory mají rychlé působení (v řádu milisekund), metabotropní receptory (sekundy), receptory s proteinkinázovou aktivitou (minuty až hodiny), intracelulární receptory řídící genovou transkripci (hodiny). Neurotransmiterů je limitovaný počet, ale škálu jejich působení rozšiřují receptorové podtypy, které umožňují cílenější efekt psychofarmak.

■ **Tabulka 2.2** Neurotransmitery, kotransmitery – neuropeptidy a neuromodulátory

Neurotransmitery	biogenní aminy	dopamin, noradrenalin, serotonin, histamin
	aminokyseliny	glutamát, GABA, glycin, d-serin
	puriny	adenosin-trifosfát (ATP), adenosin
	lipidy	anandamid, 2-arachidonoylglycerol
	plyny	NO, CO, H ₂ S
	jiné	acetylcholin, melatonin
Kotransmitery	neuropeptidy	AgRP, angiotenzin, bradykinin, CART, CGRP, CRF, endorfiny, enkefaliny, galanin, GLP-1/2, cholecystokinin, MCH, neuropeptid Y, neurotenzin, oxytocin, orexin (hypokretin), POMC, prolaktin, somatostatin, substance P, tachykininy, vazoaktivní peptid
Neuromodulátory	cytokiny	interferony, interleukiny, TNF
	prostaglandiny	E1–E4
	neurosteroidy	allopregnanolon, pregnenolon, DHEA, vitamin D
	hormony	thyroxin, testosteron, estrogen
	růstové faktory	BDNF, NGF

AgRP – agouti related peptid, BDNF – mozkový neurotrofický faktor, CART – kokain a amfetamin regulovaný transkript, CGRP – peptid související s genem pro kalcitonin, CRF – kortikotropin uvolňující faktor, DHEA – dehydroepiandrosteron, GLP-1/2 – glukagon like peptid 1/2, MCH – melanin-concentrating hormon, NGF – nervový růstový faktor, POMC – pro-opiomelanokartin, TNF – tumor necrosis faktor

■ **Tabulka 2.3** Druhy receptorů

	Receptory spojené s iontovým kanálem	Receptory spojené s G proteinem	Receptory s TRK	Steroidní receptory
Místo receptoru	• membrána	• membrána	• membrána	• intracelulární
Hlavní akce	• vnik iontů	• 2. posel	• fosforylace proteinů	• transkripce DNA
Příklad receptoru/farmaka	• NMDA/esketamin • GABA _A /diazepam • nikotinový/depolarizující myorelaxancia	• D ₂ /haloperidol • opioidní/morfin	• inzulinový/inzulin • růstový faktor/BDNF	• steroidní/thyroxin • steroidní/estrogen • steroidní/DXM

BDNF – mozkový neurotrofický faktor, DXM – dexamethazon, TRK – tyrosin-kinázová aktivita

Cíle psychofarmak

Cílovými strukturami působení psychofarmak jsou nejčastěji neurotransmitterové systémy v různých úrovních jejich kaskády (tab. 2.4).

- 1) Samotné **ovlivnění prekurzorů** neurotransmitterů nemá většinou silný terapeutický efekt (výjimkou je L-dopa), neboť jejich dostupnost je ovlivněna ještě transportéry přes HEB a syntetizujícími či inaktivujícími enzymy. Doplnění prekurzorů může mít podpůrný léčebný efekt (L-tryptofan, cholin), stejně tak doplnění kofaktorů, které se podílejí na aktivitě enzymů (např. kyselina listová, vitamin B₁₂, B₆, B₁₂, vitamin D, S-adenosyl-methionin, Mg, Zn, Fe).
- 2) V některých případech lze **zvýšit vychytávání prekurzorů** (↑ vychytávání cholinu – coluracetam), jindy patologické stavy (zánět, steroidy, antikoncepce) mohou u některých jedinců snížit hladinu tryptofanu v séru.
- 3) **Použití falešného prekurzoru** (např. α-methyl-dopa) redukuje syntézu noradrenalinu a snižuje krevní tlak.
- 4) **Aktivitu syntetizujících enzymů lze zesílit** (vitamin D zvyšuje aktivitu tryptofan-hydroxylázy 2) nebo **potlačit** (alfa-methyl-tyrosin potlačuje aktivitu thyroxin-hydroxylázy).
- 5) **Inhibice skladování ve vezikulech pomocí blokády vezikulárních transportérů**. Např. inhibice VMAT2 (tetrabenazin, deutetrabenazin, valbenazin) blokuje skladování dopaminu ve vezikulech.
- 6) **Modulace uvolnění neurotransmiterů pomocí TAAR1 agonistů**. Receptor 1 spojený se stopovými aminy (TAAR1 – trace amine-associated receptor 1) v presynaptické části moduluje monoaminovou/glutamatergní transmisí. Knock-out TAAR1 zvyšují senzitivitu dopaminergní aktivity, zatímco TAAR1 agonisté redukuje efekt kokainu a amfetaminů, mají antipsychotický, antidepressivní, prokognitivní a antiobézní potenciál.
- 7) Cílovými strukturami působení psychofarmak mohou být **enzymy podílející se na odbourávání neurotransmiterů v cytoplasmě neuronů**, např. monoaminoxidáza – MAO A či B). Inhibice MAO zvyšuje množství neurotransmiterů presynapticky.
- 8) **Enzymy jsou lokalizovány také synapticky či extrasynapticky** (catechol-O-methyl-transferáza – COMT, acetylcholin-esteráza – AChE) a **degradací neurotransmiteru ukončují jeho fungování**. Inhibice výše uvedených enzymů zvyšuje množství a délku působení neuropřenašeče na synapsi. Inhibitory enzymů se dělí na reverzibilní a ireverzibilní (působí do konce životnosti enzymu), a dále na kompetitivní (interferují na aktivním enzymu, kde blokují jeho substrát) a nekompetitivní (mění konformaci enzymu).
- 9) Cílem psychofarmak mohou být **transportní systémy neurotransmiterů, které zpětně vychytávají neurotransmitery do presynaptické části neuronu či glie**. Inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů zvyšují množství neuropřenašeče na synapsi (např. SRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).
- 10) **Receptory neurotransmiterů jsou lokalizovány presynapticky, kde plní funkci autoreceptorů**. Presynaptické

- receptory zpětnovazebně ovlivňují uvolňování neurotransmiterů ze synapse. Jejich blokáda zesiluje výdej přenašeče, agonismus (vlastní zpětná vazba neurotransmiterů) pak snižuje jeho výdej z presynaptické části neuronu.
- 11) **Postsynaptické receptory přenášejí signál z presynaptických neuronů.** Změna koncentrace přenašeče na synaptické štěrbině vede ke změně citlivosti postsynaptických receptorů. Dlouhodobý nedostatek neurotransmiterů vede k hypersenzitivitě receptorů (up-regulaci), nadbytek pak ke snížení senzitivity receptorů (down-regulaci).
 - 12) **Retrogradní informaci z postsynaptických zakončení směrem do presynaptické části přinášejí endokanabinoidy;** uvolňují se z postsynaptické části a vážou se na své receptory umístěné v presynaptické části, kde inhibují výdej neuropřenašečů z presynaptické části neuronu. Obdobně je retrogradní působení popisováno také jako efekt netypických plyných neurotransmiterů/neuromodulátorů NO, H₂S či CO.
 - 13) **Některá psychofarmaka (např. lithium) zasahují do nitrobuněčných dějů.** Konečným efektem nitrobuněčných kaskád jsou změny exprese genů, které ovlivňují syntézu proteinů, jež se dále uplatňují jako enzymy, receptory, transportní kanály či růstové faktory. Tyto kaskády modifikují tzv. neuromodulátory (hormony, neuropeptidy, růstové faktory, neurosteroidy, cytokiny), které tak mohou vykazovat psychofarmakologické působení.
 - 14) **Posílení exprese či umlčení specifických úseků DNA, vystřížení či oprava poškozených úseků DNA** se mohou v budoucnu uplatnit v léčbě dědičných poruch či poruch spojených se stárnutím. Například antidepresiva zvyšují hladinu BDNF, valproát inhibuje histon-deacetylázu (HDAC) a klozapin demethyluje methylované úseky DNA.
 - 15) **Nervová tkáň je charakterizována vzrušivostí,** která je umožněna díky rozdílné koncentraci iontů uvnitř a vně neuronu. To je umožněno díky iontovým kanálům (Na, K, Cl), které jsou cílem některých léků (např. antiepileptik, Ca²⁺ blokátorů), které mohou tímto mechanismem modulovat neuronální aktivitu. Selektivní ovlivnění iontových kanálů může být cestou pro budoucí psychofarmaka.
 - 16) **Neuroprotektce neuronů a glie.** Astrocyty vytvářejí tripartitní synapse zajišťující obousměrnou komunikaci mezi astrocyty a pre- i postsynaptickými neurony a tím se podílejí na modulaci neurotransmise excitačních i neuropřenašečů. Glie vytváří nejen podpůrnou (oligodendrocyty) a servisní tkáň nervových buněk (výživa, hematoencefalická bariéra – astrocyty), ale podílí se také na elektrofyziologické funkci neuronů (myelin – oligodendrocyty). Mimo to mikroglie, která je mezenchymového původu, se účastní záleťlivých procesů a obnovy nervové tkáně. Mikroglie komunikuje s neurony i astrocyty, vylučuje množství cytokinů (TNF- α), růstových faktorů (BDNF) i neurotransmiterů (NO, glutamát nebo koagonista NMDA – d-serin). Mikroglie exprimuje purinoceptory, metabotropní glutamátové, noradrenalinové a dopaminové receptory. Když je aktivována, změni

se na makrofág a chová se jako fagocyt a antigen prezentující buňka. Mikroglie tak mimo ochranné funkce má i roli neuromodulační. Neuroprotektivně působí antioxidanty, vitaminy, některé protizánětlivé léky, tělesná i kognitivní aktivita, správná výživa a zdravý životní styl.

- 17) **Biologická léčba** – využití tvorby protilátek proti beta-amyloidu je nová forma terapie schválená zatím pouze v USA v léčbě Alzheimerovy nemoci.

Mechanismus zásahu

Na receptoru mohou ligandy působit jako agonisté, parciální agonisté, antagonisté, parciální či plní agonisté či alosterické modulátory. Alosterické modulátory se nevážou na receptorové vazebné místo neurotransmiteru ale jinam na receptor, čímž mění aktivitu receptorové signalizace pozitivním či negativním směrem. Alosterické modulátory nefungují sami o sobě, ale k jejich efektu je potřeba přítomnost agonisty, jehož efekt modifikují.

Agonismus

Agonisticky působící látka se chová stejně jako endogenní ligand receptoru (působí stejným směrem); hlavní efekt může být posilující i inhibující. Agonisté jsou analoga neurotransmiterů (gabapentin). Agonistické intervence v širším slova smyslu jsou i farmakologické intervence zvyšující dostupnost neurotransmiteru na synaptické štěrbině: zvýšení prekursoru (tryptofan, L-dopa), zesílení vychytávání prekursoru (cholinu, coluracetam), použití zesilovače syntetizujících enzymů (vitamin D zesiluje tryptofan-hydroxylázu 2), blokáda zpětného vychytávání (blokáda re-uptake serotoninu u antidepresiv), presynaptická blokáda autoreceptorů (α_2 blokáda mirtazapinu), zesílené uvolnění do synapse (psycho-

stimulancia, amfetamin) či blokáda enzymu, který odbourává neurotransmitter (AChE-I, inhibitory MAO či COMT). Jako agonisté se mohou uplatňovat i pozitivní alosterické modulátory (diazepam, zolpidem).

Antagonismus

Látky, které blokují receptorové působení agonistů, parciálních agonistů i inverzních agonistů, se nazývají antagonisté či blokátory. Neutrální antagonistista zcela blokuje přenos signálu na receptoru (haloperidol). Některá psychofarmaka snižují přenos signálu (redukují silný signál) a mají tedy složku antagonistickou, ale pro svoji vnitřní aktivitu (amplifikují slabý signál) mají i agonistické působení (např. aripiprazol). Jsou označována jako parciální agonisté či modulátory příslušného receptoru, jelikož jejich výsledný efekt závisí také na koncentraci neurotransmiteru (snižují aktivitu při jeho nadbytku a posilují ji při nedostatku). Inverzní agonisté jsou látky, které svým receptorovým působením způsobí přesně opačný efekt než agonisté. Rozeznáváme parciální inverzní agonisty (např. β -kaberholiny na GABA_A receptoru) a plně inverzní agonisty (např. pimavanserin na 5-HT_{2A} receptoru). Kompetitivní antagonisté (např. naloxon pro opioidní receptory, flumazenil pro benzodiazepinová vazebná místa GABA_A receptorů) soutěží o stejné vazebné místo s ligandem (naloxon s heroinem, flumazenil s klonazepamem), výsledný efekt závisí na poměru koncentrace a síly vazby ligandu a psychofarmaka. Ireverzibilní/nekompitivní antagonisté jsou pevně vázáni na receptor či alosterické místo, kde působí do konce životnosti receptoru. Příkladem nekompetitivního antagonisty na NMDA receptorech je dizocipiln (MK-801) či fencyklidin (PCP).

Antagonistický zásah v rámci neurotransmiterového systému je jakákoliv intervence, jež blokuje přenos signálu neurotransmiteru či působí opačně než agonista. Teoreticky lze užít antagonistické intervence: snížení dostupnosti prekurzoru (beztryptofanová dieta), inhibice enzymu konvertujícího prekurzor na neurotransmitery (methylidopa blokuje dekarboxylázu L-aminokyselin), falešné prekurzory (α -methylidopa redukuje syntézu noradrenalinu), inhibice transportu neuropřenašeče do vezikul (inhibice VMAT2), agonisty autoreceptorů (alfa-methylnoradrenalin). Nežádoucím receptorovým antagonismem může být i působení protilátek proti receptorům, které omezuje, až paralyzuje vliv endogenních ligandů, např. u limbických encefalitid.

Potence léku

Potence léku znamená dávkové rozmezí, v němž je pozorován efekt psychofarmaka. Potentní léky jsou takové, u nichž nízká dávka zajistí velký efekt. Pro kvantifikaci farmakologického efektu slouží index efektu ED_{50} (dávka vyvolávající 50 % maximálního efektu). Pro vyjádření potence antagonistů lze použít proměnnou IC_{50} (koncentrace, která vede k polovině maximální inhibiční koncentrace). V základním farmakologickém výzkumu se používá k vyjádření vztahu mezi dávkou a odpovědí křivka (dose-response curve) ve tvaru šikmého S. Při nízké dávce je pozorován malý efekt, s rostoucí dávkou efekt lineárně narůstá a později začne efekt nabývat kvadratického vztahu a u stropu může přejít ve fázi plateau, kdy efekt s dávkou již neroste. Klinická potence farmaka je dána proporcí, jakou dosáhne receptorových struktur (závisí na fyzikálně chemických vlastnosti léku a jeho farmakokinetice),

afinitou k receptoru (souvisí s asociační konstantou) a účinností. Nízko potentní léky se mohou lépe titrovat a mohou mít méně nežádoucích účinků.

Asociační/disociační konstanta

Psychofarmaka se vážou k receptorům s různou silou. Rovnovážná disociační konstanta (K_D) reprezentuje koncentraci ligandu, který obsazuje polovinu maxima receptorů. Čím je K_D nižší, tím je vyšší afinita k receptorům. Asociační konstanty jsou uváděny v následujícím textu u každého profilu psychofarmaka. Disociace z receptorů umožňují na receptoru soutěžit o vazbu mezi psychofarmakem a endogenním ligandem receptorů. Psychofarmaka s vysokou disociací (nižší afinitou) umožňují, aby se uplatnilo fázické uvolnění endogenního ligandu. Disociace se klinicky uplatňuje při podávání nízkopotentních antipsychotik (k efektu jsou potřeba dávky ve stovkách mg), např. klozapinu či quetiapinu, které působí antipsychoticky díky blokádě D_2 receptorů, ale tím, že z vazby rychle disociují, téměř nezpůsobují extrapyramidové příznaky, hyperprolaktinemii či tardivní dyskineze.

Terapeutický index

Vztah mezi dávkou a efektem farmaka lze vyjádřit také jako vztah mezi dávkou a kumulativním procentem pacientům, u nichž lze pozorovat definovanou odpověď. Odpověď může být žádoucí (např. anxiolýza s ED_{50} , což znamená dávku, která vede u 50 % populace k protiúzkostnému efektu) i nežádoucí („toxická“ např. sedace); TD_{50} je dávka, která vede k sedaci u 50 % pacientů. Terapeutický index je poměr mezi TD_{50} a ED_{50} . Čím je terapeutický poměr širší, tím je lék lépe snášen a je i bezpečnější.

Tolerance

Po opakovaném podání látky se může objevit snížená odpověď ve srovnání s původní odpovědí. Tento fenomén se nazývá jako tolerance. Pro toleranci je charakteristické, že je reverzibilní po přerušení užívání; závisí na dávce, frekvenci užívání a prostředí, v němž je látka konzumována; může se objevit rychle po období chronického užívání; ne všechny efekty látky vykazují stejný stupeň tolerance; lze ji vysvětlit různými mechanismy.

Tolerance může vzniknout těmito způsoby:

- 1) zvýšeným metabolismem (tzv. metabolická tolerance, např. autoindukce CYP2A3 a snížení efektu karbamazepinu)
- 2) farmakodynamicky, snížením citlivosti receptorů či jejich počtu, aktivací homeostatických mechanismů (cestou 2. posla či efektorových mechanismů)

- 3) behaviorálně – specifická tolerance, která vzniká v prostředí, v němž byla látka konzumována, ale nikoliv v novém prostředí. Fenomén tolerance stojí za rozvojem látkových závislostí

Zkřížená tolerance

Jedna látka (např. alkohol) může vést ke vzniku tolerance na jiné látky (barbituráty či benzodiazepiny).

Senzitizace (reverzní tolerance)

Senzitizace je zesílení efektu léku po opakovaném užití stejné dávky léku. Kokain a amfetaminy indukují toleranci pro euforii a senzitizaci pro bažení (craving). Tyto opačné mechanismy podporují teorii závislosti, která operuje se dvěma fyziologickými mechanismy: mít rád/liking (euforizující/hedonický efekt) a chtít/wanting (bažení/craving). Existuje také zkřížená senzitizace

■ **Tabulka 2.5** Mechanismus a příznaky rebound fenoménů (upraveno dle Švestka, 2012)

Rebound	Mechanismus	Příznaky
dopaminový	↑ senzitivita mezolimbických D ₂ receptorů ↑ senzitivita nigrostriatálních D ₂ receptorů	psychóza, mánie, agresivita EPS, akatizie, dyskinézy, tremor
alfa-adrenergní	↑ senzitivita α ₁ a α ₂ receptorů	tachykardie, hypertenze (α ₁), hypotenze (α ₂)
cholinergní	↑ senzitivita centrálních M ₁ a periferních receptorů M ₂₋₄	agitovanost, úzkost, nespavost, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, průjem, slinění, akatizie, třes, pocení, nutkání na močení, synkopa, kardiovaskulární poruchy
histaminový	↑ senzitivita H ₁ receptorů	nabuzení, neklid, nespavost, úzkost, nechutenství
serotoninový	↑ senzitivita 5-HT _{2A} a 5-HT _{2C}	akatizie, psychóza (5-HT _{2A}), snížený apetit (5-HT _{2C})
GABA	down-regulace GABA	úzkost, neklid, strach, nespavost, třes, epileptický paroxysmus

např. mezi psychostimulancii. Ve srovnání s tolerancí není senzitivace snadno reverzibilní a přetrvává po dlouhou dobu abstinence, je zapříčiněna dlouhodobými fyziologickými intracelulárními změnami.

■ Příznaky z vysazení (odvykací stav, rebound fenomén)

Při opakovaném užívání psychofarmak, může dojít k farmakodynamické toleranci, viz výše. Chronická aktivace receptorů vede k down-regulaci, chronická blokáda vede k up-regulaci receptorů. Adaptivní mechanismy organismu tak vedou na biologické úrovni k opačnému efektu proti užívané látce a při jejím náhlém odnětí dojde k nerovnováze a dočasnému „přestřelení“, které se projeví jako tzv. rebound fenomén (znovuvzplanutí) či příznaky z vysazení (tab. 2.5).

Selektivita psychofarmaka

Málokteré psychofarmakum ovlivňuje pouze jednu klíčovou strukturu, a tak je efekt mnoha psychofarmak zprostředkován kombinací všech míst působení. O selektivitě působení léku rozhoduje poměr mezi jednotlivými asociačními konstantami a dávkou psychofarmaka (jeho koncentrací v cílové tkáni). Příkladem jsou antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA – multiple acting receptor target antagonists). Klozapin má silnou vazbu k M_1 , H_1 receptorům a též k α_1 receptorům – a proto již malá dávka způsobuje tachykardii, snížení krevního tlaku a sedaci a teprve až vyšší dávky působí antipsychoticky. U venlafaxinu se inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu projevuje až od dávek 150 mg denně, dávky pod 150 mg ovlivňují pouze zpětné vychytávání serotoninu.

Detekce léků v CNS

Léky působící v CNS musí proniknout k místu působení přes hematoencefalickou bariéru. O jejich aktivitě na receptorech nás informují studie se značenými radioligandy a jejich kvantifikace pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) či jednofotonové výpočetní tomografie (SPECT), výzkumně lze také měřit koncentrace psychofarmak v mozkomíšním moku (CSF). Na efekt některých psychofarmak v CNS můžeme usuzovat nepřímo z vyšetření EEG (klozapin, benzodiazepiny) či na základě přítomnosti žádoucích či některých nežádoucích účinků (např. EPS).

Efekt léků v CNS a na periferii

Potenciální účinnost a bezpečnost farmaka lze odhadovat na základě jeho terapeutických a toxických hladin v plazmě. Koncentrace psychofarmak v mozku i CSF bývá několikanásobně nižší než v krvi, a tak je možné, že systémové nežádoucí účinky (např. hypotenze, tachykardie, mydriáza) i místní (hyperprolaktinémie) se mohou projevit mimo CNS dříve než účinky žádoucí. Proto je důležité dodržovat u některých léků (např. u léků blokujících alfa, adrenergní receptory) postupnou titraci (TCA, quetiapin, klozapin), která umožní pozvolnou adaptaci organismu na nový lék a minimalizaci nežádoucích účinků.

Farmakodynamické interakce a nežádoucí účinky

Psychofarmaka mohou vstupovat do farmakodynamických interakcí s ostatními léky. Příkladem je vzájemná potenciace léků blokujících alfa₁ adrenergní receptory s antihypertenzivy či naopak antagonistické působení antipsychotik blokujících dopamin a dopaminergních léků. Při současném

podávání léků ovlivňujících společný receptorový systém je třeba zvážit změnu dávky či cesty působení původního či nově zamýšleného léku. Na mnohé periferní efekty psychofarmak se organismus neadaptuje, např. na anticholinergní působení v GIT vedoucí k zácpě (tricyklická antidepresiva – TCA, klozapin). Je tak třeba zvažovat poměr efektu a rizika při pokračující léčbě, změnu léčby s jiným mechanismem účinku či intervenci, která tento přetrvávající nežádoucí efekt snižuje. Přehled lékových interakcí psychofarmak je uveden v odd. 6.7.

Farmakodynamika a kombinace psychofarmak

Znalost farmakodynamiky a farmakokinetiky léčivých látek je důležitá pro racionální kombinaci více účinných látek, které mohou navzájem posilovat terapeutický efekt, ale mohou též zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Z pohledu kombinace psychofarmak se volí často postup komplementární, kdy se doplňuje spektrum o nový mechanismus působení, např. kombinace antipsychotik ze skupiny MARTA s parciálními antagonisty dopaminových receptorů nebo kombinace nesedativních antidepresiv podávaných ráno se sedativními antidepresivy či jinými sedativními psychofarmaky aplikovanými na noc.

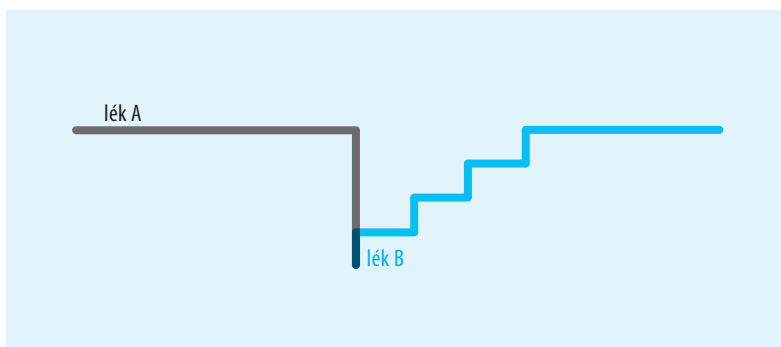
Vysazení psychofarmak

Farmakodynamika a farmakokinetika léčiv ovlivňuje i vysazování dlouhodobě podávaných psychofarmak. Abruptní vysazení po dlouhodobém užívání není doporučováno (viz výše rebound fenomény) s výjimkou závažných nežádoucích účinků, jako je např. intoxikace, neuroleptický maligní syndrom (NMS) či serotoninový syndrom. Při abruptním vysazení klesá detekovatelná koncentra-

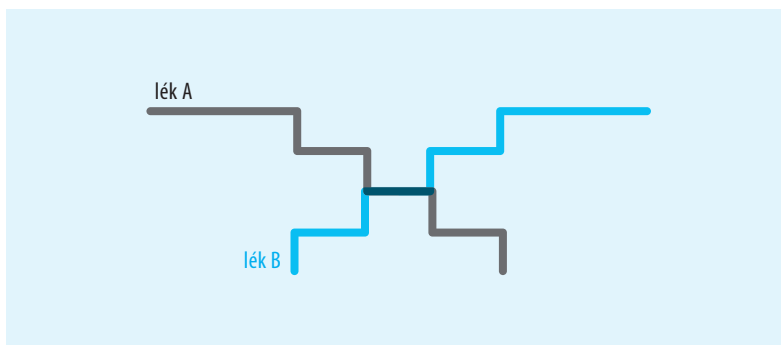
ce léků dle vylučovacího poločasu, ale v některých případech jej modifikuje stáří, stav jater, ledvin či elevace CRP. Při nekomplikovaném průběhu vysazování je koncentrace léku v séru obvykle nedetekovatelná za 4,5násobek jeho poločasu. Nicméně obnova receptorů, transportních kanálů či enzymů v CNS se řídí jiným poločasy, než jsou poločasy psychofarmak v krvi. Při náhlém vysazení se můžeme setkat s nežádoucími účinky, které nejsou známkou závislosti na léku, ale důsledkem změny citlivosti receptorů (rebound fenomény). Vysazování dlouhodobě podávaných psychofarmak by mělo být pomalé a pozvolné, zejména u léků s krátkým poločasem nebo se silnou vazbou k receptorům.

Převody psychofarmak

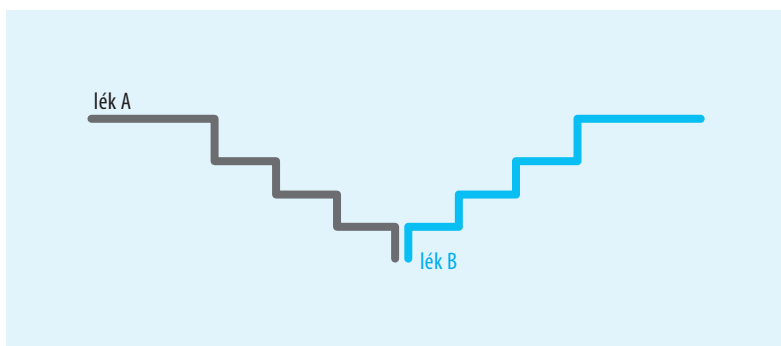
Znalost farmakodynamiky a farmakokinetiky je nutná při převodu z jednoho psychofarmaka na jiné. Nejčastěji se provádí tzv. zkřížená výměna psychofarmak, která má několik variant podle důvodu, který vedl ke změně. Pokud jsou důvodem náhlé život ohrožující nežádoucí účinky (NÚ), provádíme vysazení abruptně (obr. 2.3). Odstup a rychlost titrace nového léku pak závisí na tíži základního onemocnění, celkovém stavu s ohledem na typ NÚ a na charakteru nového léku. Pokud se rozhodneme pro vysazení původního léku, ale obáváme se zhoršení onemocnění, vysazujeme původní lék postupně schodovitě a současně postupně schodovitě zvyšujeme nové psychofarmakum (obr. 2.4). Dle citlivosti pacienta k nežádoucím účinkům volíme interval překryvu, který se pohybuje od nulového (obr. 2.5) po úplný překryv. Při nulovém překryvu se vyhneme kumulaci nežádoucích účinků při podávání dvou psychofarmak. V některých případech je třeba mít mezi farmaky až dvoutýdenní



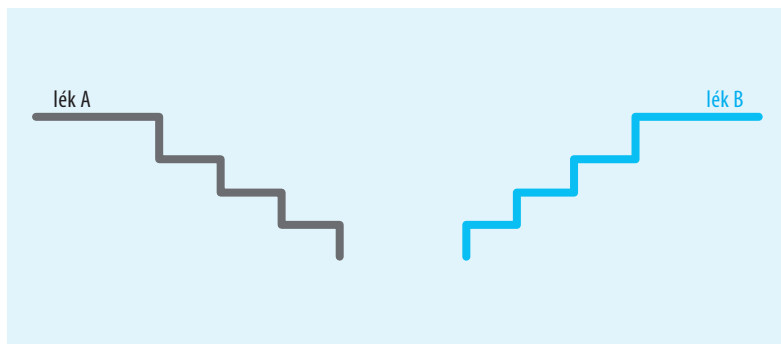
Obr. 2.3 Abruptní vysazení původního léku (A) a postupné navýšení nového léku (B)



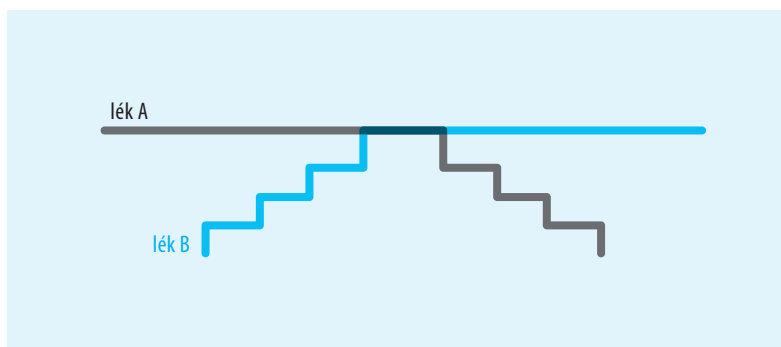
Obr. 2.4 Zkřížená titrace – oboustranně schodovitá



Obr. 2.5 Výměna léku bez překryvu



Obr. 2.6 Nasazení nového léku s bezpečnostním odstupem



Obr. 2.7 Plateau zkřížená titrace

odstup (tzv. wash-out, vymývací perioda) – viz obr. 2.6. Pokud je důvodem převodu malá efektivita původního psychofarmaka a bojíme se zhoršení příznaků nebo rebound fenoménu, provádíme tzv. zkříženou titraci s plným překryvem (obr. 2.7); k plné dávce původního psychofarmaka postupně titrujeme nový lék. Teprve až dosáhneme plné terapeutické dávky nového psychofarmaka,

postupně vysazujeme předchozí psychofarmakum. Rychlost vysazování původního psychofarmaka závisí na riziku vzniku rebound fenoménu. Pro převod psychofarmak je dobré znát převodní ekvivalenty psychofarmak, které umožňují odhadnout předpokládanou cílovou dávku nového léku. Možnosti převodů dlouhodobě působících antipsychotik jsou na obrázku 5.1.

REJSTŘÍK

A

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) 635

abstinenční příznaky 81

adaptační poruchy 129

ADHD 111 viz též hyperaktivita

agitovanost 48, 128

– akutní 131

agomelatin 73, **316**, 660

agonisté melatoninových receptorů 483

agorafobie 75

agranulocytóza 650

agresivita 48

akamprosát 109, 113, **577**, 663

akatie 635

– vyvolaná antipsychotiky, algoritmus léčby 636

akutní intoxikace 103

akutní neklid 128

– postup zvládnání 130

– rychle působící psychofarmaka 131

akutní suicidální jednání 143

alkohol 104

alkoholové delirium 129

alprazolam 105, **440**, 661

alprostadil 663

Alzheimerova choroba 90, 548

amantadin 164

amfetaminy 108, 122

amisulprid **184**, 659

amitriptylin **320**, 660

amnézie 486

amobarbitalové interview 139

angina pectoris 160

antagonisté orexinových receptorů 483

antidepresiva 53, 63, 72, 97, 125, 307, 657

– doporučené dávkovací schéma 310

– energizující 164

– indikace 309

– interakce 660

– nežádoucí účinky 641

– sedativní 81

– změna terapie 649

antiepileptika 75, 516

– interakce 662

antihistaminika 75

antikonzulziva 641

antimanika 61

antipsychotika 44, 75, 98, 125, 170, 657

– dlouhodobě působící injekční 176, 177

– ekvivalenty 181

– indikace 174

– interakce 659

– klasifikace 170

– neuroleptický maligní syndrom 643

– nežádoucí účinky 175, 641

– odpověď a remise na léčbu 49

– riziko hyperprolaktinemie 638

– sedativní 81

– zahájení léčby 44

anxiolytika 72, 100, 434, 657

– interakce 661

– nežádoucí účinky 641

aripiprazol 61, 65, 132, 176, **188**, 659

asenapin 61, **196**, 659

atomoxetin 123, **579**, 663

avanafil 117, **584**, 663

B

barbituráty 482
 behaviorální techniky 116
 benzodiazepiny (BZD) 72, 73, 105, 113, 434, 482, 517
 – indikace a kontraindikace 436
 – nežádoucí účinky 437
 – přepoččet dávek 105
 betablokátory 75
 bipolární porucha 59, 111, 519
 – akutní mánie 62
 – depresivní fáze 63, 66, 69, 70, 71
 – fáze léčby 60
 – manická fáze 48, 66, 68, 70, 71
 – udržovací fáze 65, 66, 69, 70, 71
 – u různých věkových skupin 70
 brexpiprazol 200, 659
 bromazepam 105, 443, 661
 buprenorfin 110, 113, 587, 663
 bupropion 110, 113, 115, 324, 660
 buspiron 75, 434, 446, 661

C

cerebrolysin 558
 cévní mozkové příhody 179
 cinolazepam 488, 662
 citalopram 329, 660
 Clinical Global Impressions (CGI) 49
 cytochromový oxidační systém
 CYP450 655

D

delirantní stavy 134
 delirium 106
 delirogeny 101
 demence 89
 – behaviorální a psychologické symptomy 92
 – s Lewyho tělísky 91
 – u Parkinsonovy nemoci 91
 deprese 48
 – fáze léčby 54
 – u různých věkových skupin 57
 depresivní poruchy 53

dexmedetomidin 483, 491, 662
 diabetes mellitus 155, 640
 diazepam 104, 105, 131, 450, 661
 disociativní anestetika 101
 disociativní (konverzní) poruchy 77
 disulfiram 110, 112, 591, 663
 donepezil 549, 559, 663
 dosulepin 334, 660
 duloxetin 338, 660
 duševní poruchy a syndromy, principy farmakoterapie 44
 dyslipidemie 642
 dystonie 158, 633

E

edukace pacienta 44
 ejakulace, předčasná 116
 entaktogeny 101
 enuresis nocturna 651
 eozinofilie 651
 epilepsie 155
 epileptický paroxysmus 651
 erektilní dysfunkce 115, 576
 escitalopram 343, 660
 esketamin 348
 estrogen 114
 eszopiklon 105, 495, 662
 ethosuximid 517
 extrapyramidový syndrom 633

F

farmakodynamika 31
 farmakokinetika 26
 farmakologie psychofarmak 26
 felbamát 517
 fenobarbital 517
 fenytoin 517
 flibanserin 115
 flufenazín 176, 204, 659
 flunitrazepam 105
 fluoxetin 352, 660
 flupentixol 176, 208, 659
 flurazepam 105
 fluvoxamin 357, 660

G

gabapentin 99, 434, 517, 518, **520**, 662
galantamin 549, **563**, 663
gastroezofageální reflux 651
generalizovaná úzkostná porucha 76
ginkgo biloba 555, 663
glaukom 157
glomerulární filtrace 161
glutamátergní antidepresiva 308

H

haloperidol 61, 93, 131, 176, **213**, 659
halucinace 45
halucinogeny 101
hmotnost, změna 315, 639, 653
horečka 651
hormonální léčba 114, 118
Huntingtonova nemoc 165
hydroxyzin **455**, 661
hyperaktivita 121
hyperparathyroidismus 639
hyperprolaktinémie 637
hypersalivace 652
hypersomnie 86
hypertenze 160, 652
hyperthyroidismus 639
hypnotika 81, 100, 434, 482, 657
– doporučené dávkovací schéma 484
– indikace 483
– interakce 662
– nežádoucí účinky 483, 641
hypotenze 160, 652
hypothyroidismus 638

Ch

chirurgická léčba 114
chlordiazepoxid 105, **459**, 661
chlorpromazin **219**, 659
chlorprothixen **223**, 659
chronické suicidální jednání 143

I

iloperidon **226**
imipramin **361**, 660
infarkt myokardu 160
inhibitory acetylcholinesteráz 90, 548
– snášenlivost 552
inhibitory fosfodiesterázy 5 116
inhibitory cholinesteráz 548
– cílená a necílená inhibice 551
inhibitory monoaminoxidázy (MAO) 73, 307
inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) 308
inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI) 308
inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) 72, 73, 307, 434
insomnie 83
intoxikace 576
isokarboxazid **366**

J

jaterní poruchy 158

K

kanabinoidy 101, 109
karbamazepin 61, 63, 65, 99, 517, 518, **523**, 662
kardiomyopatie 652
kardiovaskulární onemocnění 159
kariprazin **230**, 659
katatonie 48, 138
– antiepileptika 141, 142
– AP2G 142
– benzodiazepiny 141
– elektrokonvulzivní terapie 141
– NMDA antagonisté 141
– podpurná léčba 141
– repetitivní transkraniální magnetická stimulace 142
– zolpidem 141
ketamin 144, **370**
klobazam 105, **462**, 661

klomethiazol **594**, 663
klomipramin **377**, 660
klonazepam *105*, *131*, **466**
klorazepát *105*
klozapin *144*, **234**, 659
– nežádoucí účinky *650*
– vysazení *654*
kognitiva *548*, 657
– charakteristika *549*
– interakce *663*
kognitivní poruchy *89*, *555*
kokain *108*
kyselina valproová **528**, 662

L

lakosamid *517*
laktace *48*
lamotrigin *63*, *65*, *99*, *517*, *518*, **533**,
662
ledvinné poruchy *161*
levetiracetam *517*
levomepromazin *131*, **240**, 659
lisdexamfetamin **597**
lithium *61*, *63*, *65*, *98*, *144*, *518*, **537**,
662
loprazolam *105*
lorazepam *105*, *131*, **470**
lormetazepam *105*
loxapin *132*, **245**, 659
lurasidon **249**

M

maprotilin **383**, 660
medazepam **473**, 661
melatonin **498**, 662
melatoninoví agonisté (MASSA) *308*
melperon *93*, **253**, 659
memantin *549*, *552*, **567**, 663
mentální anorexie *124*
mentální bulimie *125*
metabolismus léků *655*
methadon *111*, *113*, **601**, 663
methylfenidát *121*, **605**, 663
mianserin **388**, 660

midazolam *105*, *131*, **501**, 662
mírný kognitivní deficit *92*
mirtazapin **391**, 660
modafinil **610**, 663
moklobemid **395**, 660
mozkové nádory *165*
multimodální antidepresiva
(MMA) *308*
myokarditida *652*

N

nalmefen *110*, *113*, **614**, 663
naloxon *110*, *113*
naltrexon *110*, *112*, **617**
náměšičnost *487*
narkolepsie *86*
narušená glukózová tolerance *640*
nauzea *653*
neklid *48*
nespavost *48*, *486*
neuroinfekce *165*
neuroleptický maligní syndrom *643*
– postup při léčbě *645*
neutropenie *650*
nežádoucí účinky
– benzodiazepiny *437*
– endokrinní *637*
– glutamátergní antidepresiva *314*
– hypnotika *483*
– IMAO *313*
– inhibitory cholinesteráz *548*
– klozapin *650*
– MASSA *314*
– metabolické *639*
– MMA *314*
– NaSSA *314*
– NDRI *314*
– NRI *314*
– SARI *314*
– SNRI *313*
– SSRI *313*
– TCA *311*
– třezalka *314*
– tymopropylaktika *519*
nikotin *108*

- nikotinové náhražky 110
 nitrazepam 105
 nootropika 548
 – interakce 663
 noradrenergní a specifická serotonini-
 nergní antidepresiva (NaSSA) 308
 nortriptylin 398, 661
- O**
- obsedantně-kompulzivní porucha 77
 odpověď na léčbu, vyhodnocení 49
 odvykáací stavy 104, 576
 olanzapin 61, 63, 65, 93, 132, 177,
 256, 659
 omamné a psychotropní látky 100
 opioidy 100, 107
 organické poruchy mozku 165
 oxazepam 105, 476, 661
 oxkarbazepin 517, 518
- P**
- pacienti vyššího věku 167
 paliperidon 61, 177, 262, 659
 parafilie 114, 118
 – algoritmus farmakoterapie 119
 parasomnie 87
 parkinsonoid viz extrapyramidový
 syndrom
 Parkinsonova nemoc 162
 paroxetin 402, 661
 penilní implantáty 116
 perampanel 517
 piracetam 555, 663
 plicní embolie 175
 pneumonie 179, 653
 pohybové poruchy 633
 poruchy
 – orgasmu 115
 – osobnosti 97
 – pozornosti 121, 576
 – příjmu potravy 124, 127
 – sexuální vzrušivosti 115
 – spánku 81, 87
 – – algoritmus léčby 82
 – vyvolané návykovými látkami 576
 Positive and Negative Syndrome Scale
 (PANSS) 49
 posttraumatická stresová porucha 77,
 112
 predelirantní stav 129
 pregabalin 99, 434, 517, 518, 542,
 662
 primidon 517
 progesteron 114
 psychedelika 101
 psychofarmaka 114
 – farmakokinetické interakce 655
 – farmakologické profily 170
 – farmakologie 26
 – lékové interakce 663
 – nežádoucí účinky 637, 639, 641
 – terminologie a zkratky 102
 psychogenní přejídání 125
 psychomotorické funkce, porucha 486
 psychoterapie 97, 114, 116
 psychotické stavy 44
 – u různých věkových skupin 50
 psychóza 111, 129
 pyritinol 556, 663
- Q**
- QT interval 160
 quazepam 105
 quetiapin 61, 63, 65, 93, 268, 659
- R**
- remise 49
 retence moči 161
 rezistence 49
 risperidon 61, 65, 93, 177, 274, 659
 rivastigmin 549, 571, 663
 riziková psychofarmakoterapie 95,
 155
 roztroušená skleróza 164

S

sedace 653
 sedativa 100
 selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) 72, 73, 97, 118, 307, 434
 serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI) 308
 serotoninový syndrom 646
 sertindol 280, 659
 sertralin 406, 661
 sexuální bolestivá porucha 115
 sexuální dysfunkce 114
 sexuální touha, snížená 114
 schizofrenie 650
 sildenafil 117, 620, 663
 sociální fobie 76
 somatoformní poruchy 78
 spánek 482
 spánková laboratoř 81
 stabilizátory nálady 59, 98, 657 viz
těž tymopropylaktika
 – interakce 662
 stimulancia 100, 121
 suicidalita 48
 suicidální stavy 45, 143
 sulpirid 285, 659
 syndrom neklidných nohou 85
 syndrom spánkové apnoe 84

T

tadalafil 117, 624, 663
 tachykardie 653
 tardivní dyskineze 634
 těhotenství a laktace 48
 těkavé látky 109
 temazepam 105
 terapeutický plán 44
 testosteron 114
 thyreopatie 638
 tiagabin 517, 518
 tianeptin 308, 411, 661
 tiaprid 93, 132, 289, 659
 tlumivé látky 100

tofisopam 479, 661
 topiramát 99, 517, 518, 545, 662
 tranlylcypromin 414
 trazodon 418, 661
 triazolam 105, 662
 tricyklická a tetracyklická antidepresiva (TCA) 72, 73, 307
 třezalka 308, 423, 661
 tymopropylaktika 59, 516
 – indikace a kontraindikace 518
 – nežádoucí účinky 519

U

úzkostné stavy 72, 112, 307, 434
 – doporučená farmakoterapie 75
 – u různých věkových skupin 79

V

valproát 61, 63, 65, 99, 517, 518
 vardenafil 117, 627
 vareniklin 110, 113, 630, 663
 vaskulární demence 91
 venlafaxin 425, 661
 vigabatrin 517
 vinpocetin 557, 663
 vortioxetin 430, 661
 vývojové poruchy intelektu 95

Z

zácpa 653
 zaleplon 105, 505, 662
 závažné polékové stavy 633
 – toxické, diferenciální diagnostika 647
 závislosti 48, 100, 576
 – akutní intoxikace 103
 – během těhotenství a kojení 112
 – depresivní příznaky 111
 – duální poruchy 111
 – farmakoterapie, principy 109
 – jako nežádoucí účinek 486
 – odvykací stavy 104
 – u různých věkových skupin 112

Z-hypnotika 482

ziprasidon 61, 65, 93, 132, **293**, 659

zolpidem 105, 141, **509**, 662

zonisamid 517

zopiklon 105, **513**, 662

zotepin **298**, 659

zuklopentixol 177, **302**, 659

zuklopentixol-acetát 131

Ž

ženšen 368, 416

žilní tromboembolická nemoc 175,
654