Review

Čo je nové v klinickej psychiatrickej farmakoterapii ? Príručka psychiatrickej farmakoterapie

Jozef Hašto

V nemeckom rečovom okruhu je kniha *Kompedium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* štandardnou praktickou príručkou, ktorú majú a používajú pravdepodobne všetci psychiatri v Nemecku, Rakúsku a Švajčiarsku. Za svoju obľúbenosť vďačí svojej stručnosti, prehľadnosti a množstvu informácií podstatnými pre prax.

Slovenské vydanie pod názvom *Príručka psychiatrickej farmakoterapie* vyšlo vo Vydavateľstve F, Trenčín v roku 2002. Išlo o preklad druhého nemeckého vydania z roku 2000. Keďže odvtedy vyšlo v nemčine tretie, štvrté, piate a šieste vydanie (ostatné v roku 2007), a nové vydania boli vždy starostlivo doplnené, aktualizované a ostatné aj rozšírené, je to dobrý dôvod pozrieť sa, aké nové informácie sa dostali do najnovšieho vydania (2007) oproti vydaniu z roku 2000, ktoré vyšlo v slovenčine. Nemecké vydanie z roku 2000 malo 460 strán – aktuálne 6. vydanie (2007) už 711 strán. Psychiater/lekár, ktorý čerpá zo slovenského vydania, si takto bude môcť doplniť predstavu o tom, čo autori tejto vydarenej praktickej klinickej príručky pokladajú za prínos pre psychiatrickú farmakoterapiu za posledných 7 rokov.

Pozrime sa najprv chronologicky, čo pribúdalo v jednotlivých novších vydaniach príručky. V treťom vydaní z roku 2001 pribudli charakteristiky nasledovných látok: *buprenorfin*, substitučná látka a *bupropion*, ktorý bol vtedy charakterizovaný ako látka pomáhajúca pri odvykaní od nikotinizmu.

Objavuje sa tiež *galantamin* – antidementívum a *levomethadon* – substitučná látka pri závislosti od opioidov. V štvrtom vydaní v roku 2002 došlo k ďalším – hoci len drobným zmenám. Do vecného registra boli zakomponované diagnostické kategórie podľa ICD – 10 a uvádzané stránky v knihe, kde sa hovorí o ich farmakoterapii. Pribudlo zvažovanie úžitku a rizika pri voľbe medzi preparátmi; o interakciách sa hovorí nielen v súhrnnej tabuľke, ale aj pri každom preparáte. Došlo k preštrukturovaniu kapitoly o bipolárnych poruchách so zohľadnením nových poznatkov; namiesto o neuroleptikách už autori dôsledne hovoria o antipsychotikách; vzhľadom na postavenie metylfenidátu v liečbe ADHD bola znova zavedená kategória psychostimulancií.

Psychiatrická klinika FN v Trenčíne
Adresa: h.Doc. MUDr. J. Hašto, PhD., Psychiatrická klinika FN, Legionárska 28, 911 71 Trenčín, Slovensko E-mail: hasto@nsptn.sk

Autori sa hlásia k princípom medicíny založenej na dôkazoch, ale varujú pred nekritickými zovšeobecňovaniami, návodmi a algoritmami, pretože v skutočnosti to môže byť platné len pre časť zo skupiny pacientov. Budúcnosť vidia v individualizovanej farmakoterapii, ktorá sa bude opierať o molekulárnu úroveň. Keďže piatym vydaním knihy nedisponujem, neviem presne určiť, čo v ňom pribudlo a čo sa objavilo až šiestom vydaní.

Takže zamerajme sa na najnovšie vydanie – šieste z roku 2007. Čo významné a nové tu je oproti slovenskému vydaniu (2002) ? V predhovore autori oznamujú svoj plán do budúcnosti dodržiavať asi 2-ročný odstup medzi novými doplnenými vydaniami, pričom paralelne ku knihe bude pre kupujúceho k dispozícii On-line verzia.

V prvej kapitole – **Antidepresíva** – pribudla pasáž o posttraumatickej stresovej poruche. Po jej stručnej klinickej charakteristike autori uvádzajú, že väčšina pozitívnych výsledkov sa týka *paroxetínu a sertralínu*. Dobrú účinnosť vykazuje *mirtazapín a venlafaxín*. Celkovo ale nie je účinnosť antidepresív pri PTSD taká dobrá ako pri depresiách. Odporúčajú začínať nižšou dávkou, potom najmenej 8 týždňov udržiavacia dávka (skôr vyššia). Pri SSRI sa niekedy objavia desivé sny. Dĺžka liečby 1–2 roky; po vysadení je riziko recidívy vyššie. Pri PTSD so stavmi pripomínajúcimi psychózu odporúčajú prídavné atypické antipsychotikum a pri agresii valproát. Neexistuje indikácia k monoterapii benzodiazepínmi. Pri psychoterapii PTSD a kombinácií s farmakoterapiou uvádzajú: KBT fokusovaná na traumu je účinná metóda (štúdie s kontrolovanými skupinami z čakateľov na terapiu); EMDR má tiež pozitívne štúdie v metaanalýze sa nenašiel rozdiel v účinnosti KBT a EMDR; nejestvujú štúdie, ktoré by svedčili pre prednosti monoterapie antidepresívami alebo psychoterapiou samotnou alebo ich kombinácie. (Referujúcemu je známa jedna metaanalýza, ktorej výsledky svedčia pre lepšiu efektivitu zmienených psychoterapeutických metód oproti farmakoterapii antidepresívami, atypickými antipsychotikami alebo lítiom.) Do troch mesiacov od traumy môžeme počítať s významnou spontánnou tendenciou k úzdrave. Autori tiež odkazujú na kapitolu o antipsychotikách, kde je zmienka, že sú prvé indície pre účinnosť risperidonu, quetiapinu, olanzapinu pri PTSD. Je treba pri tom brať do úvahy riziko vedľajších účinkov.

Ďalšia podkapitola, ktorá pribudla vo veľkej kapitole o antidepresívach sa týka klimakterických ťažkostí: návaly tepla v postmenopauze sa v jednej randamizovanej kontrolovanej štúdií dali oproti placebu dobre liečiť venlafaxínom (37,5mg–75 mg/ pro die) a paroxetínom (10 mg).

Pribudla tiež samostatná podkapitola o *profylaxií recidív depresie*. Pre úspech je rozhodujúca dobrá psychoedukácia a kompliancia; tieto sa dajú podporiť psychoterapiou. Pacient sa má naučiť rozpoznávať známky recidívy. Za farmakoterapeutickú stratégiu voľby považujú pokračovanie v užívaní antidepresíva. Indikácie: ak sa depresia manifestovala pred 30. rokom života; ak ide o „zdvojenú depresiu“, teda dystýmna porucha plus depresívna epizóda, alebo ak ide o komorbiditu s úskostnou poruchou, alebo ak pretrvávajú zbytky depresívnych symptómov. Ukončovanie profylaxie: podľa zváženia individuálneho rizika (anamnéza!); pri ťažkých priebehoch v minulosti je treba zvažovať celoživotnú medikáciu. Postup pri ukončovaní profylaxie: postupná redukcia dávky v priebehu 3–6 mesiacov. Ku zmenám diagnózy na bipolárnu depresiu dochádza cca v 10 %–20 % prípadov. Lítium sa zdá byť aj pri unipolárnych depresiách rovnocenné s antidepresívami a naviac sú indície, že pri ňom klesá suicidálne riziko. Hladina lítia by mala byť 0,5–0,8 mmol/l. Efektivitu profylaktickej liečby recidivujúcej depresie by sme mali kontrolovať á 2–3 mesiace. Riziko akcelerovania cyklovania a indukcie mánií je pri novších AD menšie, než sa v začiatkoch myslelo. Pri TCA je nevyhnutné s týmto rizikom počítať.

Vo vydaní príručky začiatkom rok 2007 pribudli *charakteristiky nových AD*. Uvediem ich len heslovito. Ak sa vyskytnú tiež nejaké nové mimoriadne významne poznámky pri „starých známych“ AD, uvediem ich. Pri amitriptylíne sú poznámky k interakciám: pri kombinácií amitriptylínu s fluoxetinom boli pozorované ťažké intoxikácie! Aj kombinácia s fluvoxaminom alebo inhibítormi CYP 2D6 – ako sú paroxetin, bupropion alebo propranolol, musíme počítať so stúpaním hladiny.

Pribudol *duloxetin*, duálne antidepresívum, inhibítor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (Cymbalta 30 mg, 60 mg). Štartovacia a udžiavacia dávka 60 mg/die. Cieľová dávka 60–120 mg/die. Hodnotenie autormi: účinné, nesedujúce AD typu SNRI. Registrované aj na liečbu bolesti pri diabetickej polyneuropatii, možná výhoda pri algických syndrómoch oproti iným AD zatiaľ nebola doložená. *Escitalopram* patrí k SSRI. Cipralex 10 mg, 20 mg. Štartovacia a udržiavacia dávka 10 mg/die, ev. zvýšenie na 20 mg. Pri panickej poruche a u starších začíname 5 mg/die. Hodnotenie autormi: najselektívnejšie SSRI, neseduje. Existujú indície pre výhody v účinnosti oproti iným SSRI. O *milnaciprane* sa objavuje len poznámka, že ide o selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Ixel 25,5 mg. Registrovaný v Rakúsku.

Nefazodon bol z monografie vylúčený, rovnako aj *tryptophan, viloxazin*.

Pri venlafaxine uvádzajú autori v aktuálnom vydaní omnoho širšie indikácie: depresie, vrátane sprievodných úzkostných stavov; udržiavacia a profylaktická liečba pri recidivujúcich depresiách; generalizovaná a úzkostná porucha; panická porucha s/bez agorafóbie; sociálna fóbia; chronické algické syndrómy; prvé indície aj pre efektivitu pri obsedantných poruchách, PTSD, pri profylaxii migrény a klimakterických ťažkostí (návaly).

Nová poznámka: pri dávkach nad 225 mg/die sa zvyšuje noradrenergické pôsobenie. Maximálna dávka do 375 mg/die. Pri stredných depresiách býva účinná aj dávka 75 mg/die.

V kapitole o farmakoterapii **bipolárnej poruchy** pribudla podkapitola o tymostabilizátoroch a psychoterapii: opäť sa zdôrazňuje význam psychoedukácie; ľahké depresie by sa mali liečiť tymostabilizátorom a KBT. Psychoterapeutické a socioterapeutické postupy pri bipolárnych poruchách majú podporný charakter, základom terapie zostáva farmakoterapia.

Psychoterapeutické metódy sú účinnejšie pri depresívnych fázach ako pri manických. Z psychoterapeutických metód stručne charakterizujú KBT, rodinnú terapiu a interpersonálnu terapiu s akcentom na sociálny rytmus. V kapitole o bipolárnych poruchách pribudlo tiež *súhrnné hodnotenie farmakologickej profylaxie*: valproat je treba uprednostniť hlavne ak mal pacient viaceré predchádzajúce fázy, lítium, keď mal menej fáz. Olanzapín môžeme podávať, keď nám ide o profylaxiu manických alebo zmiešaných epizód. Je možné, že iné atypické antipsychotiká majú podobný efekt. Lítium a olanzapín sú rovnako účinné pri profylaxii depresívnych fáz. Výhoda olanzapínu je rýchlejší nástup účinku a jednoduchšie podávanie. Lamotrigin je účinný v profylaxii depresívnych syndrómov pri bipolárnej poruche. V novšej prospektívnej štúdií sa nepotvrdila lepšia účinnosť valproátu oproti lítiu pri profylaxii *rýchleho cyklovania*. Hodnotenie liečby rýchleho cyklovania: úspešne sa dá liečiť väčšinou len kombináciou psychofarmák. Chýbajú ale prospektívne, kontrolované štúdie. Najjasnejšie indície pre účinnosť sú zatiaľ pre valproát, olanzapín a quetiapin. Ak je klinická priorita na depresívnych epizódach, mal by sa najprv zvoliť lamotrigín. Eventuálne ho možno kombinovať s olanzapínom alebo quetiapinom. Mali by sme sa zriecť antidepresív v tejto indikácií (t.j. pri rýchlom cyklovaní).

Poznámka k profylaxii pri *schizoafektívnych* poruchách: je k dispozícii len málo štúdií. V praxi sa siaha k atypickým antipsychotikám prípadne v kombinácií s AD. Lítium a karbamazepín majú pravdepodobne porovnateľný efekt na profylaxiu fáz pri schizoafektívnej poruche, karbamazepín má ale výhody pri čisto schizodepresívnych priebehoch a ak je v popredí psychotická symptomatika.

Kapitola antipsychotík: celkovo je táto kapitola bohato členená. Nová podkapitola sa týka liečby *komorbidných psychiatrických porúch u pacientov so schizofréniou*: riziko komorbidnej závislosti je u chorých na schizofréniu 5-násobne vyššie ako je výskyt závislosti v bežnej populácii. Najčastejšie ide o konzum nikotínu a kofeínu, u 20–50 % pacientov sa zisťuje prídavný abúzus alebo závislosť od alkoholu, zvýšená je aj tendencia k abúzu a závislosti od kannabisu (ktorý je aj možný rizikový faktor pre včasnú manifestáciu schizofrénnych porúch), zriedkavejšia je závislosť od benzodiazepínov,

kokaínu a opiátov. Pri komorbidite s nikotinizmom sa objavili pozitívne štúdie s pridaním bupropionu (150 mg/deň) v kombinácií s KBT, podobne priaznivé použitie aj nikotínových náplastí u motivovaných pacientov. Pri komorbidite schizofrénie s alkoholizmom sa v jednej štúdií potvrdila účinnosť profylaxie kombinácie stabilnej antipsychotickej medikácie spolu s naltrexonom. Pri komorbidnej opiátovej závislosti sa odporúčajú atypické antipsychotiká. Boli publikované priaznivé kazuistiky o kombinácii olanzapínu a methadonu. Existujú pozitívne výsledky štúdií tykajúce sa klozapínu a olanzapínu (pre quetiapin a risperidon zatiaľ len kauzistické pozorovania), že po viactýždňovej liečbe dochádza u chorých na schizofréniu k redukcií konzumácie nikotínu, kannabisu, alkoholu a kokaínu aj v porovnaní s inými antipsychotikami (napr. haloperidolom). Autori zdôrazňujú pri komorbidite schizofrénie a závislosti použitie atypík, ev. depotných, motivačné rozhovory s pacientom, psychoedukáciu, KBT, rodinné intervencie, sociálno-psychiatrické intervencie. Treba zvažovať aj pridanie AD, ak po detoxikácii pretrváva depresia, môže sa tým znížiť aj „craving“. Zatiaľ nie sú štúdie o kombinácií antipsychotík a acaprosatu. Disulfiram by sa nemal podávať.

Problém *komorbidity schizofrénie a úzkostných a obsedantných porúch*: u pacientov so schizofréniou sú časté prídavné symptómy úzkostných alebo obsedantných porúch, ktoré sa dajú zistiť pred produktívnou psychotickou epizódou alebo po jej odoznení. Počas floridných psychotických epizód a v reziduálnych stavoch sa úzkostná a obsedantná symptomatika vyskytuje v 20–30 %. Autori upozorňujú, že úzkostné, depresívne a obsedantné symptómy sa môžu manifestovať aj ako dôsledok farmakologickej liečby, teda môžu byť farmakogénne. Ak máme takéto podozrenie, indikovaná je redukcia antipsychotika alebo prechod na iné. Pri schizofréniách sa často vyskytujú aj výrazné symptómy sociálnej fóbie (dif. dg oproti negatívnej symptomatike) a môžu výrazne zhoršovať kvalitu života. Popri atypických antipsychotikách, treba myslieť hlavne na psychoterapeutické postupy, prípadne zvažovať aj medikamentóznu anxiolýzu. Pri perzistujúcich depresívnych symptómoch (postpsychotická depresia) sú účinné AD, popri starostlivom klinickom sledovaní. Keď perzistujú u schizofrénnych pacientov obsedantné symptómy, môžu byť účinné a bezpečné SSRI (hlavne sertralín) v kombinácií s atypickými antipsychotikami (zvl. quetiapin, risperidon, olanzapín) a s psychoterapeutickými intervenciami.

Kombinácie antipsychotík: Primárne by sme sa mali snažiť o monoterapiu, aby bolo nižšie riziko vedľajších účinkov, interakcií, a spravidla aj nákladov. Novšie štúdie ukazujú, že až 25 % ambulantných a 50 % hospitalizovaných pacientov užíva najmenej 2 antipsychotiká súčasne. Ku kombináciám dvoch konvenčných antipsychotík: ak sú obe vysoko potentné, je to najmenej racionálna kombinácia; kombinácia vysokopotentného a sedujúceho je účelná, keď chceme docieliť aj sedujúci, antiagresívny a spánok podporujúci účinok a vyhnúť sa kombinácií s benzodiazepínmi. Ku kombinácii konvenčných s atypickými antipsychotikami (okrem clozapinu): ak chceme ku konvenčnému antipsychotiku pridať atypické, zmysluplné – môžu byť také, ktoré robia aj výraznú 5-HT2-blokádu. Po pridaní napr. risperidonu (1–2 mg) ku konvenčnému antipsychotiku môžno cca u 2/3 pacientov pozorovať globálne klinické zlepšenie, pričom dávka konvenčného sa dala znížiť cca o 1/3. Pridanie konvenčného antipsychotika ku atypickému môže byť niekedy klinicky zmysluplné, napr. keď chceme zosilniť akútnu účinnosť liečby na pozitívnu symptomatiku. Dlhodobo by sa takáto kombinácia nemala podávať (napr. kvôli strate atypických vlastností tejto kombinácie).

Kombinácie klozapínu s konvenčným alebo atypickým antipsychotikom: Pri parciálnej účinnosti alebo neúčinnosti klozapínu na pozitívnu symptomatiku je zmysluplná kombinácia so selektívnymi D2-antagonistami (konvenčné vysokopotentné antispychotiká alebo amisulprid, sulpirid). Kombinácia s amisulpridom je lepšia voľba kvôli lepšej znášanlivosti a nižším rizikám z interakcie. Nízko dávkovaný amilsuprid môže tiež napomôcť pri redukcii negatívnej symptomatiky, keď pretrvávala pri klozapine. Boli kazuisticky opísané aj priaznivé efekty kombinácie klozapínu a risperidonu. Risperidon sa pridával, keď klozapín nebol dosť účinný. Oba medikamenty boli dávkované v rámci terapeutického dávkovacieho spektra. Kontrolované štúdie ale nepotvrdili lepšie výsledky takejto kombinácie oproti monoterapii. Vyskytli sa prípady kardiálnych arytmií a agranulocytózy. Takže kombinácie s klozapínom si vyžadujú dôslednejšie sledovanie. Kombinácia klozapínu s aripiprazolom (kazuistiky) mala pozitívny efekt na hmotnosť (redukcia hmotnosti). Kombinácia dvoch atypických antipsychotík (nie s klozapínom): nie sú k dispozícií kontrolované štúdie; v otvorených štúdiách a kauzistických správach sa opisujú zlepšenia pri kombinácií olanzapínu a risperidonu, ako aj risperidonu a quetiapinu u schizofrénych pacientov s maniformnými nepokojmi; v určitých prípadoch sa z hľadiska profilu účinkov a vedľajších účinkov javí byť zmysluplná kombinácia amisupridu s quetiapinom alebo olanzapínom.

Augmentačné stratégie: pri nedostatočnej účinnosti monoterapie antipsychotikom, vrátane clozapinu a pri overenej hladine v krvi, môžeme skúsiť (okrem hore spomínaných kombinácií antipsychotík) siahnuť k niektorej z augmentačných stratégií, ktoré ale nie sú vedecky overené; prichádzajú do úvahy kombinácie – antipsychotiká s benzodiazepínom, s SSRI, s lítiom, iným tymostabilizátorom (pozor: kombinácii klozapinu a karbamazepínu sa vyhýbame kvôli vyššiemu riziku agranulocytóz); pri kombinácií klozapínu s lamotriginom musíme počítať zo zvýšením hladín klozapínu; topiramat nebol úspešný ako augmentácia pri terapeutickej rezistencií; kombinácia antipsychotík s ECT: nie sú k dispozícii žiadne kontrolované štúdie o účinnosti tejto kombinácie pri farmakorezistencii; okrem febrilnej katatómie sa ECT pri schizofréniách považuje za ultima ratio; jestvujú ale otvorené štúdie a kazuistiky, v ktorých sa kombinácia klozapínu a ECT javí ako priaznivá pri terapeuticky refraktérnych schizofréniách.

V časti o jednotlivých preparátoch sa v novom vydaní objavuje viac nových informácií. Napr. pri *amisupride* je po pozitívnom hodnotení lieku a možnosti kombinácie s klo-

zapínom a olanzapínom uvedené aj varovanie, platné pre všetky antipsychotiká, ktoré zvyšujú prolaktín: je možné, že je súvislosť medzi vzostupom prolaktínu a poruchami sexuálnych funkcií, osteoporózou a zvýšeným tromboembolickým rizikom pri dlhodobej liečbe.

Aripiprazol, Abilify 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg. Svojimi farmakologickými vlastnosťami sa líši od doterajších antipsychotík. Je účinné na pozitívnu i negatívnu symtomatiku pri schizofréniách, sú indície pre zlepšovanie kognitívnych funkcií pri schizofréniách, indície pre antimanické pôsobenie (v USA registrovaný aj na liečbu mánií a zmiešaných stavov), malé EPS riziko, nerobí hyperprolaktinémiu, minimálny vplyv na hmotnosť, neovplyvňuje významne QTc interval na EKG. Úvodná a udržovacia dávka 15 mg/die. Dávkovací rozsah 15–30 mg/die. Malé riziko nepokoja a agitovanosti pri nasadzovaní sa dá obísť nižšou dávkou na úvod (5 mg/die).

Pri *olanzapíne* sa objavuje varovanie: zvlášť treba venovať pozornosť prírastku hmotnosti, dyslipidémii a indukcii diabetes a sú nevyhnutné príslušné kontroly. Nová je tiež poznámka, že sa neodporúča u starších pacientov s demenciou alebo pri parkinsonských syndrómoch. Neodporúča sa súčasné podávanie olanzapínu i.m. a benzodiazepínov. Indikácia olanzapínu sa významne rozšírila: okrem schizofrénií sú to aj manické epizódy, profylaxia bipolárných porúch, ak mánia priaznivo reagovala na olanzapín, indície pre účinnosť na drogami indukované psychózy, psychotické depresie, terapeuticky refraktérne depresie, refraktérne obsedantné poruchy, prvá správa o účinnosti pri symptomatickej liečbe borderline poruche osobnosti.

Promazin bol z nového vydania vyradený.

Pri *quetiapine* sa uvádzajú širšie indikácie: schizofrénie, manické epizody, aj ťažšie v rámci bipolárnej poruchy, indície pre účinnosť na bipolárne depresie, psychotické symptómy v rámci morbus Parkinson (aj medikamentózne indukované) a pri demencii Lewy-body typ (DLB) – tu je dávkovanie nižšie (25–150 mg/die); indície pre účinnosť na terapeuticky rezistentné obsedantné poruchy v kombinácií s antidepresívami.

Pri *risperidone* sa tiež významne rozšírili indikácie: chronické schizofrénie vrátane exacerbácií, tiež na profylaxiu; akútna liečba mánie (aj ťažkej) pri bipolárnej poruche; demencia s ťažkou agresiou, ohrozovaním seba alebo druhých alebo s psychotickými symtómami, ktoré pacienta značne obmedzujú; poruchy kontroly impulzov, aj pri mentálnej retardácii; indícia aj pre účinnosť na profylaxiu fáz pri bipolárnej poruche; indície pre účinnosť pri depresívnych poruchách v rámci unipolárnych, bipolárnych a schizoafektívnych porúch a pri psychózach indukovaných drogami, tiež pri zdvojenej diagnóze schizofrénia a drogová závislosť; indície pre účinnosť pri autizme a tikovej poruche a pri PSTD; indície pre účinnosť pri symptómoch blízkych psychotickým pri poruchách osobnosti a v prodromálnej fáze schizofrénií (spravidla nízke dávkovanie); augmentácia k AD pri obsedantných poruchách.

Poznámka: metaanalýza 17 kontrolovaných klinických štúdií atypických antipsychotík vrátane risperidonu ukázala, že oproti placebu je u starších pacientov s demenciou zvýšená mortalita. Ukazuje sa, že to platí aj pre konvenčné antipsychotiká. To je dôvod k prísnosti pri indikovaní antipsychotík pri demenciách.

Dávkovanie: pri schizofréniách a mániách prvý deň pokiaľ možno 2 mg, 2. deň 4 mg/die. Pri mániách 3–4 mg/die. Najvyššia dávka 6 mg/die. Dávky nad 10 mg/die spravidla už nie sú účinnejšie, ale narastajú EPS.

Sertindol (Serdolect 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg): indikácia pri schizofréniách; keďže je určité kardiovaskulárne riziko, odporúča sa k nemu siahnuť, až keď pacient neznáša aspoň jedno iné antipsychotikum; indícia pre lepší účinok na negatívne symptómy ako haloperidol; nevyhnutné EKG pred začiatkom liečby, potom cca o 3 týždne alebo po dosiahnutí dávky 16 mg/die, potom á 3 mesiace; prerušenie liečby ak QTc>500 ms; potrebné sú kontroly TK kvôli ortostatickým symptómom (blokáda alfa-1-receptora); dávkovanie 4 mg/die, postupne zvyšovanie o 4 mg o 4–5 dní až na optimum medzi 12–20 mg/die. Súhrné hodnotenie od autorov: atypické antipsychotikum, ktoré seduje len nepatrne, nepatrné EPS riziko, vhodné ako rezervná medikácia. Nevyhnutnosť pravidelných kontrol EKG, kália, ako už bola zmienka. V novom vydaní z r. 2007 sa už nevyskytuje *trifluperidol* a *triflupromazin*.

Ziprasidon: aj v prípade ziprasidonu (Zeldox 20, 40, 60, 80 mg cps, 20 mg/ml i.m.) došlo k rozšíreniu indikácií; ku schizofrénii pribudli mánie alebo zmiešané stavy po stredný stupeň pri bipolárnej poruche, sú tu indície pre profylaxiu bipolárnych porúch a pre účinnosť pri schizoafektívnych poruchách, prvé indície pre účinnosť pri tikovej poruche, autizme a poruchách správania pri demecii a mentálnej retardácii ako aj psychotických symptómov pri morbus Parkinson; tiež existujú indície pre účinnosť pri ťažkých psychotických a rezistentných depresiách; je len minimálne riziko pre priberanie na hmotnosti a metabolické zmeny a hyperprolaktinémiu ! Nepatrné je tiež riziko pre EPS. V závislosti od dávky sa môže predlžovať QTc interval na EKG, takže relatívnou kontraindikáciou je výraznejšia bradykardia.

Zuclopenthixol, Cisordinol acutard 50, 100 mg, depot 200 mg: idikácia pri akútnej a chronickej schizofrénii, nepokoje pri mentálnej retardácii, mánia.

Anxiolytiká

V tejto kapitole pribudlo odporúčanie, že celková dĺžka trvania podávania anxiolytika by mala byť „čo najkratšia“ (4–6 týždňov). Vysadzovanie postupné medzi znižovaním aspoň 1-týždňové intervaly najprv o 50 %, potom o 25 % a potom zbytok.

V časti o konkrétnych látkach bola vyradená zmienka o clotiazepane. Pri diazepame je zdôraznené, že rýchle i.v. podanie môže spôsobiť depresiu dýchania, i.v. podanie preto musí byť pomalé. Vyradená bola zmienka o kava-kava. Pribudla zmienka o pregabaline, Lyrica: bol registrovaný na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy, účinný aj pri neuropatickej bolesti, oproti BZD výhodné, že nie je riziko závislosti.

Hypnotiká

V tejto kapitole sa objavuje nové členenie textu, ktoré je prehľadnejšie. Novšie významnejšie informácie nenachádzam.

Antidementíva

V tejto kapitole je mnoho inovácií. Objavujú sa nové podkapitoly venované demencii Alzheimerovho typu (DAT), vaskulárnej demencii (VD) a zmiešanej demencii, frontotemporálnej demencii (FTD), demencii s Lewyho telieskami (DLBD), demencii pri Parkinsonovom syndróme (PDD), ľahkej kognitívnej poruche. Pri DAT odporúčajú autori včasný začiatok liečby. Dostatočne potvrdenú účinnosť má donepezil, galantamin, rivastigmin, memantin. Memantin bol schválený v Nemecku pre stredné a ťažké stavy; ostatné pre ľahké a stredné demencie; pri zmiešaných demenciách odporúčajú postupovať rovnako ako pri DAT. Pri VD sa potvrdzuje účinnosť inhibítorov ACHE a memantinu. FTD: inhibítory acetylcholínesterázy sú pravdepodobné neúčinné; sérotonínergické látky môžu, podľa kauzistických pozorovaní a otvorených štúdií zlepšiť poruchy správania. DLB: antidementíva sú účinné; ak je potrebné antipsychotikum, tak autori odporúčajú skúsiť quetiapin (25–150 mg/deň) alebo klozapín (6,25–50 mg/deň); olanzapín a iné antipsychotiká sú kontraindikované. Pri PDD sú indície pre účinnosť antidementív; použitie antipsychotík zúžiť tiež len na quetiapin alebo klozapin. Pri ľahkej kognitívnej poruche nie sú zatiaľ potvrdené účinnosti inhibítorov ACHE, antioxydantov, antiflogistík alebo nootropík pri znižovaní rizika prechodu do DAT. To isté platí pre statíny a estrogény.

Medzi prehľadom látok pribudol galantamin, Reminil 4 mg, 8 mg, 12 mg, tbl.; retard: 8 mg, 24 mg cps.: indikácia pri ľahkých a stredných DAT, sú indície aj pre účinnosť pri vaskulárnej demencii, Lewy – body demencii a demencii pri parkinsonskom syndrome; pravdepodobná je účinnosť aj pri ťažkej DAT.

Pri *memantine* (Ebixa 10 mg) sa uvádza indikácia pri stredných až ťažkých demenciách Alzheimerovho typu (DAT); účinkuje aj pri ľahkých DAT a tiež pri vaskulárnych demenciách; u pacientov zaliečených donepezilom došlo v jednej štúdii k ďalšiemu zlepšovaniu, keď sa pridal memantin.

Rivastigmin, Exelon 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg cps, má tiež rozšírené indikácie: ľahká až stredná DAT, ľahká až stredná demencia pri idiopatickej Parkinsonovej chorobe, účinný aj pri ťažkej DAT, indície o účinnosti aj pri vaskulárnej demencii a Lewy-body demencii, v jednej štúdii bol účinný aj pri agitovanosti v rámci DAT.

Ďalšia kapitola je venovaná liečbe **závislosti a abstinenčných syndrómov**. Obsahuje určité novinky týkajúce sa terapie nikotinizmu: kombinácia liečby nikotínovými náplasťami s bupropionom vykazovala vo veľkej placebom kontrolovanej štúdii aditívny efekt; je možné, že v budúcnosti sa dostane do terapie rimonabant (antagonista kannabinoidného-1-(CB 1) receptora; už je k dispozícií pozitívna placebom kontrolovaná štúdia; v súčasnosti sa tiež skúma účinnosť vareniclinu, je to parciálny agonista nikotínergických acetylcholínových receptorov; sľubnou perspektívou podľa autorov je liečba nikotínovej závislosti imunizáciou proti nikotínu.

Do zoznamu preparátov používaných pri problematike závislosti a liečbe abstinenčných symtómov pribudli do vydania v r. 2007 nasledovné látky:

Buprenophin, Subutex 0,4 mg, 2 mg, 8 mg tbl., ide o kombinovaného opiátového agonistu a antagonistu s idikáciami pri substitučnej liečbe opiátovej závislosti a môže sa využiť aj pri detoxifikácii.

V tejto kapitole sa uvádza aj *bupropion*, Zyban 150 mg, Wellbutrin 150 mg, ktorý je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu; má indikáciu pri odvykacej liečbe, pri nikotínovej závislosti, indície aj pre antidepresívnu účinnosť a pre pozitívny vplyv na libido pri jeho znížení.

Viaceré novinky môžeme nájsť v kapitole o **medikamentóznej liečbe sexuálnych porúch**: existujú otvorené štúdie o pozitívnom efekte bupropionu v nízkych dávkach (75 mg) pri liečbe zníženej sexuálnej túžby; autori sa zaoberajú aj hormonálnymi prípravkami, ktoré však sú spojené s rizikami; pri poruchách erekcie sa okrem sildenafilu dá použiť vardenafil a tadalafil; prvé dva môžu mať ako vedľajší účinok poruchu farebného videnia a tretí bolesti v krížoch a myalgie; poruchy sexuálnej excitácie u žien: sildenafil nie je jednoznačne účinný; nízko dávkované androgény majú riziká; olanzapin, L-arginín, yohinbín, phentolamin, apomorfín, prostanglandín E1 a amantadín sa javili ako nápomocné v jednotlivých prípadoch, ale v štúdiách sa nepotvrdila ich účinnosť alebo sa neskúmali. Pri ejaculatio praecox sa v štúdiách dokázala účinnosť niektorých SSRI (paroxetín, sertralín, citalopram); užitie môže byť načasované 4–6 hodín pred želaným koitom, teda nie je potrebné sústavné užívanie. Efektivita je v 50–75 % prípadov, ale vedľajšie účinky sa vyskytujú až do 35 % pacientov (hlavne nauzea, ale aj anorgazmia a poruchy libida); účinnosť bola potvrdená aj pre klomipramín v dávkach do 50 mg (2x10–15 mg) alebo 2–4 hodiny pred koitom; účinnosť až v 50–85 % prípadov, teda lepšie ako pri SSRI, ale prídavne sa objavujú medzi vedľajšími účinkami anticholínergicky podmienené; v jednej štúdií boli zreteľne lepšie účinky pri kombinácií sildenafilu s paroxetínom (samotný sildenafil nebol v inej štúdii účinnejší ako placebo; paroxetín v monoterapii bol menej účinný ako uvedená kombinácia).

Poruchy sexuálnych funkcií pri liečbe antidepresívami: sexuálne poruchy všetkých troch funkcií sa najčastejšie vyskytujú pri TCA, SSRI s vanlafaxine (50–70 %), najzriedkavejšie pri bupropione a moclobemide (5–20 %, čo približne zodpovedá prevalencii sexuálnych porúch u pacientov zo zreteľne zlepšenou depresiou); pri mirtazapine sú sexuálne poruchy zriedkavejšie (20–30 %) ako pri SSRI; nižší výskyt je aj pri agomelatine a duloxetine; pri SSRI sa môžu manifestovať hlavne retardované ejakulácie, poruchy sexuálnej apetencie, erekcie, prípadne aj vzrušenia a orgazmus; bolestivá ejakulácia a spontánne ejakulácie zaznamenávame pri reboxetine a iných AD; pri AD s alfa1 s adrenolytickým účinkom sa môže vyskytnúť priapizmus (aj klitoridálny); ak trvá štyri

hodiny, je to naliehavý prípad pre urológa! Terapeutické opatrenia pri vedľajších sexuálnych účinkoch AD: pri poruchách orgazmu a ejakulácie spôsobenými SSRI môže po 6 mesiacoch ďalšieho užívania porucha odznieť (v 20–60 %); znížené dávky alebo liekové prázdniny môžu pomôcť pri sertralíne a paroxetíne (nie pri fluoxetíne, ten má pridlhý polčas); farmakogénne sexuálne poruchy sa môžu neutralizovať pomocou prídavného medikamentu, napr. mirtazapínu alebo mianserínu v nízkych dávkach; sildenafil v štúdiách zlepšoval farmakogénne poruchy erekcie a paralelne sa zlepšovala aj depresia, aj kvalita partnerstva; iné medikamenty v tejto indikácii neboli potvrdené v štúdiách, len kazuisticky; pri dlhodobom pretrvávaní sexuálnych porúch by sa mal zvážiť prechod na mirtazapín alebo moclobemid alebo bupropion.

Poruchy sexuálnych funkcií pri liečbe antipsychotikami: vyskytujú sa často (40–70 %), vysvetľuje sa to priamym D2-antagonistickým účinkom (napr. na odmeňovací systém) a tiež sekundárne cez hyperprolaktinémiu; poruchy sexuálnych funkcií pri antipsychotikách, zvl. poruchy erekcie, sú častým dôvodom pre non-kompliancíu; terapeutický postup podobný ako pri antidepresívami indukovaných poruchách: poradenstvo, vyčkávanie, redukcie dávky, ak pretrváva hyperprolatinémia prechod na quetiapin, aripiprazol alebo klozapín; pri poruche erekcie vplyvom antipsychotika možno podávať sildenafil; v kazuistikách sa opisuje aj priaznivý efekt nízkych dávok mirtazapínu.

V kapitole o farmakoterapii **porúch príjmu potravy** sa pri *binge – eating* poruche opisuje účinnosť nielen impraminu (75 mg), ale aj SSRI (kontrolované štúdie), zdá sa, že pozitívne účinky má aj topiramat (100–400 mg/deň) a sibutramin. *Adipozita*: ako antiadipozitum je registrovaný sibutramin, ktorý je príbuzný s venlafaxinom, ale nemá antidepresívny efekt; orlistat pôsobí v čreve ako inhibítor lipózy. Súčasťou tejto kapitoly je prehľadná tabuľka psychofarmák, ktoré ovplyvňujú hmotnosť a ktoré sú v tomto ohľade neutrálne; medzi neutrálne v tomto zmysle patria AD: agomelatin, duloxetin, hypericum, moclobenid, SSRI, venlafaxin; z antipsychotík amisulprid, aripiprazol, butyrofenóny (malé riziko), ziprasidom; zo stabilizátorov nálady gabapentin, lamotrigin, levetiracetam; chudne sa pri buprione, reboxetine, metylfenidate, modafimile, topiramate a zonisamide.

Novokoncipovaná je kapitola **psychostimulancií a iných medikamentov na liečbu ADHD a hypersomnií**. Značnú pozornosť venujú autori *poruche pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) v dospelosti*. Uvádzajú, že pozitívna reaktivita na psychostimulanciá sa dá očakávať až v 70 % prípadov. Ak sa psychostimulanciá nasadia ešte v detskom veku, nezvyšuje sa riziko závislosti od stimulancií, naopak, celkové riziko závislosti aj od iných látok sa znižuje. Ak je predsa len komorbidita ADHD so závislosťou od látok, tak alternatívou k stimulanciám je selektívne noradrenergické antidepresívum. Metylfenidát a iné stimulanciá nie sú v BRD zatiaľ registrované pre ADHD v dospelosti, ale autori očakávajú, že v krátkej dobe sa to zmení. Atomoxetin – selektívne noradrenergické AD, je v USA dobre preskúmaný, podobne ako metylfenidát redukuje impulzivitu, hyperaktivitu a poruchu pozornosti. Nie je riziko závislosti. Alternatívou sú tiež iné antidepresíva s noradrenergickou inhibíciou spätného vychytávania: nortriptylín, desipramín, reboxetín, venlafaxín. Pozitívne správy sú aj o IMAO; bupropione, clonidine, modafinile. (Modafinil, 100–200 mg/deň plus SSRI sa ukazuje byť účinnou kombináciou pri depresiách s únavou a hypersomniou). Medikamentózna liečba ADHD v dospelosti by mala trvať aspoň 6–18 mesiacov, aby sa dal posúdiť úžitok z terapie (odporúča sa použitie škál na ADHD). *Narkolepsia*. Pre prvú voľbu v medikamentóznej liečbe považujú autori *modafinil*. Druhá voľba: metylfenidát, amfetamíny, pemolin. S REM štádiom spánku asociované symptómy (napr. kataplexia) sa dajú ovplyvniť antidepresívami, ktoré suprimujú REM (imipramín, clomipramin, venlafaxín, IMAO). *Natriumoxybat* je prvý medikament, ktorý je účinný na všetky tri hlavné symptómy narkolepsie: kataplexiu, spavosť cez deň, poruchu nočného spánku. *Syndróm spánkového apnoe*. Uvádzajú širšie klinické a terapeutické súvislosti. V medikamentóznej terapii zmieňujú teofilín (250–700 mg) večer. V ťažších prípadoch je nevyhnutné pristúpiť k CPAP („continuos positive airways pressure“). V niektorých prípadoch je potrebný chirurgický zákrok, zvl. pri obštruktívnom apnoe. Modafinil má indikáciu pri excesívnej ospalosti cez deň u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým obštruktívnym spánkovým apnoe, keď ospalosť pretrváva napriek adekvátnej CPAP – liečbe. *„Restless – legs – syndróm“ (RLS) a „periodic limb movements in sleep“ (PLMS)*: prvá voľba pri RLS sú L-DOPA preparáty, postupne až do 400 mg/deň. Účinnosť aj pri PMLS. Účinok je rýchly už do hodiny. Zmysluplná je kombinácia retardovaného a neretardovaného preparátu. Ak sa účinok po dlhšom užívaní stratí, prechádzame na iný preparát s dopamínergickým účinkom. Dopamínové agonisty s dlhším polčasom: alfa-dihydroergokryptín, bromokriptín, cabergolin, lisurid, pergolid; ropinirol, pramipexol. Pri nedostatočnej účinnosti dopamínergík možno skúsiť opioidy (napr. tramadol) alebo antikonvulzíva (napr. gabapentin, valproát, carbamazepin). Priaznivé účinky boli opísané aj pri klonazepame a diazepame, ale kvôli vzniku tolerancie nie sú vhodné na dlhšie užívanie. Pri nočných poruchách spánku možno podávať *mirtazapin*. Boli opísané prípady PLMS indukované SSRI a venlafaxinom.

Kapitola **„Medikamenty v liečbe porúch osobnosti a správania“** sa z 1,5 strany rozrástla na 12 strán. Vo všeobecnej časti autori uvádzajú, že keď pacienti s poruchami osobnosti majú aj syndróm z osi I, ktorý liečime medikamentózne, musíme počítať z určitými zvláštnosťami farmakoterapie, ku ktorým patrí: časté odmietanie medikamentov, často malá komliancia a časté prerušovanie liečby, vedľajšie účinky vníma pacient často semzitívnejšie a výraznejšie, k zmenám v liečbe dochádza často v dôsledku odmietania, medikamenty u nich vyvolávajú často pocit straty kontroly, medikament sa stáva prostriedkom pre agovanie, keď je liečba úspešná, pacienti anticipujú ukončenie liečby a „pretrhnutie vzťahu“, u pacientov s borderline poruchou je zvýšené suicidálne riziko (intoxikácie!). Čeliť sa týmto problémom dá starostlivými psychiatricko-psychoterapeutickým prístupom: farmakoterapia je zmysluplná len na báze dobrého a kontinuálneho terapeutického vzťahu, dávkovanie in-

dividualizované, väčšinou nízke dávky, pacient je spoluúčastný pri rozhodovaní o voľbe, dávke a schéme užívania lieku, očakávania úspechu nemajú byť privysoké (aktuálne štúdie hovoria skôr pre menšiu účinnosť), dopredu diskutujeme o možných vedľajších a sprievodných účinkoch, prediskutovávať alternatívy, dopredu prediskutovať ďalšie kroky, ak bude liečba úspešná, jasné dohovory môžu byť užitočné (napr. pri sebapoškodzujúcom správaní, suicidalite, obsedantných syndrómoch), predpisovať pokiaľ možno bezpečné lieky a ich množstvo.

Poruchy osobnosti a komorbidné afektívne poruchy (depresívna nálada, zlosť, agresívna nálada, úzkosť): postupujeme rovnako, ako pri príslušných afektívnych syndrómoch, ale komorbidná porucha osobnosti je prediktorom horšej reaktivity na AD, napr. pri depresívnych poruchách; pri uvedených symptómoch sa odporúča SSRI, ak nezaberie prvá voľba, ani vo vyššej dávke, možno skúsiť ešte iné SSRI, potom v prípade neúčinnosti prechod na venlafaxin; pri terapii agresívnych výbuchov sú pozitívne výsledky štúdií s haloperidolom, ale vzhľadom na vedľajšie účinky autori odporúčajú radšej atypické neuroleptiká, napr. risperidon, quetiapin, olanzapin, aj keď zatiaľ pre liečbu chýbajú kontrolované štúdie; v otvorených štúdiách sú pozitívne skúsenosti aj s klozapinom, aj v nízkych dávkach (pri depresivite, impulzivite, agresivite). Ďalšia možnosť pri impulzivite, výkyvoch nálady, agresivite, depresivite je podávanie lítia, karbamazepínu, valproátu alebo lamotriginu; pri terapeuticky refraktérnej úzkosti jestvujú kazuistické pozorovania účinnosti klonazepamu a alprazolamu (ale riziko závislosti!). Pri sociálnych úzkostiach bol účinný gabapentin, podobné účinky možno očakávať od pregabalinu. Poruchy kontroly impulzov, dráždivosť a nekontrolovaná zlosť, impulzívna agresia, impulzívne sebapoškodzovanie: SSRI, venlafaxin, ev. valproat alebo atypické antipsychotikum (aripiprazol, risperidon, quetiapin, olanzapin, clozapin; clozapin bol účinnejší než haloperidol a olanzapin). V starších štúdiách bola opísana efektivita lítia pri agresii, impulzivite a hostilite v rámci porúch osobnosti, jedna novšia štúdia to ale nepotvrdila; karbamazepín a valproát sa často využívajú pri impulzívnej agresií, pre valproát hovorí aj kontrolovaná štúdia; v kontrolovaných štúdiách bol na agresívne prežívanie účinný aj lamotrigin a topiramat; pri impulzívnej agresivite a ťažkých sebapoškodzujúcich impulzoch sú pozitívne správy o klozapíne; je možné, že to bude platiť aj pre iné atypické antipsychotiká; v kazuistikách sú opisované pozitívne skúsenosti s naltrexonom pri sebapoškodzujúcich tendenciách; benzodiazepíny sa odporúčajú len v akútnych situáciách, občas sú ale opisované straty kontroly (!); pri eskalácií impulzivných symptómov (nepokoj, zúrivosť, agresívne útoky a sebaporaňovanie) možno použiť haloperidol alebo zuclopentixol – acetát.

Kongnitívne symtómy a poruchy vnímania pri poruchách osobnosti: vyskytujú sa zvlášť pri schizotypovej osobnosti; v krátkych štúdiách boli účinné vysoko potentné antipsychotiká, ale v dlhších štúdiách bolo veľa vedľajších účinkov, takže napriek chýbaniu kontrolovaných štúdií sa odporúča siahnuť k atypickým antipsychotikám, v čo možno najnižších dávkach; pri disociatívnych symtómoch – zvl. v rámci borderline porúch osobnosti boli opísané pozitívne kazuistické skúsenosti s kombináciou psychoterapie a naltrexonu (25–100 mg/die).

Poruchy správania pri mentálnej retardácii a autizme: pri agresii mentálne retardovaných možno skúsiť risperidon; iné atypické antipsychotiká zatiaľ neboli overované v kontrolovaných štúdiách; pri chronickom agresívnom správaní je v druhom kroku indikovaný terapeutický pokus s valproátom alebo karbamazepínom; pri organicky podmienených agresívnych poruchách je možný terapeutický pokus s betablokátormi, prednostne s propranololom aj vo vyšších dávkach, ev. možno skúsiť aj klonidin (pomalé zvyšovanie dávky); pri mentálnej retardácií so stereotýpiami a sebapoškodzujúcim správaním možno nasadiť risperidon, snáď aj olanzapín alebo iné atypikum, podobne pri expanzívnom a dezinhibovanom správaní, pričom možno skúsiť aj valproát. Pri autistických symtómoch nízke dávky risperidonu; v jednej otvorenej štúdií bol účinný aj citalopram, ale okrem zlepšenia sa môže vyskytnúť aj nárast agresivity a hyperaktivity; v otvorenej štúdií bol účinný aj topiramat pri MR s poruchami správania a agresívnosťou; neúčinné v týchto indikáciách boli metylfenidát naltrexon.

Špecifické poruchy kontroly impulzov a parafílie: kazuistické správy o účinnosti (spolu s psychoterapiou) sú pre SSRI vo vysokých dávkach pri patologickej hre, pyrománii, kleptománii, trichotilománii; ak zlyhá aj druhý pokus s iným SSRI, možno prejsť na atypické antipsychotikum, ev. v kombinácii s SSRI; nie sú ale k dispozícii kontrolované štúdie.

Antidepresíva pri poruchách osobnosti a správania: depresie u pacientov s poruchami osobnosti, zvl. s borderline poruchou osobnosti, je vhodné liečiť SSRI a venlafaxinom (prvé voľby); pri poruchách spánku u pacientov s poruchami osobnosti možno siahnuť k mirtazapínu (7,5–15 mg); pri impulzívnom agresívnom správaní, dráždivosti a suicidálnom správaní SSRI (fluoxetín 20–60 mg, sertralín 50–100mg); pri SSRI boli opísané redukcie sebapoškodzujúceho správania, ale nárast agresívneho správania.

Antipsychotiká pri poruchách osobnosti a správania: pri schizotypových poruchách bola opísaná účinnosť olanzapínu 7,5–10 mg, risperidonu 2 mg a klozapínu 250 mg/deň, aripiprazolu 15 mg pri borderline poruche osobnosti; v jednej štúdii bol klozapín efektívnejší ako olanzapín a haloperidol; pri sebapoškodzujúcom správaní pozitívne kauzistické správy pre olanzapín 5–15mg, u mentálne retardovaných risperidon 0,5–2 mg; aj afektívne symptómy sa zlepšujú pri antipsychotikách; pri olanzapíne 5–10 mg sa zlepšovala dystýmia a anxiozita u borderline pacientov, zvl. v kombinácii s dialekticko-behaviorálnou terapiou.

Benzodiazepíny: pozor môže dôjsť k strate kontroly (bolo to opísané pri alprazolame). Dlhodobé liečby nie sú indikované pre riziko závislosti.

Betablokátory a klonidín: rezervná medikácia pri organicky podmienenej agresivite, propranolol pomaly od 20 mg až k 200 mg/deň, najmenej 8 týždňov. Opatrnosť pri kardiálnych a internistických ochoreniach.

Stabilizátory nálady pri poruchách osobnosti: aj keď pre lítium sú dôkazy o profylaktickom účinku na recidivujúce

depresie, pri komorbidite s borderline poruchou osobnosti so suicidálnym správaním by sa malo podávať len výnimočne (riziko predávkovania); chýba zatiaľ dôkaz antisiucidálneho pôsobenia pri poruchách osobnosti; na impulzívnu agresivitu v rámci BPO (borderline poruchách osobnosti) sa ukázalo byť lítium účinné v monoterapii i v kombinácii so SSRI; karbamazepín pri BPO sa v jednej kontrolovanej štúdií ukázal ako neúčinný, nie sú zatiaľ dôvody podávať ho v tejto indikácií; pre valproát sa v malých kontrolovaných štúdiách potvrdila účinnosť na impulzivitu, agresivitu a dráždivosť pri BPO, dávkovanie bolo bežné, hladiny 50–100 ug/ml; pri chronickom agresívnom správaní sú niektoré pozitívne správy pre karbamazepín do 800 mg/deň a hlavne pre valproát do 1000 mg/deň; lamotrigin, topiramat, gabapentin, pregabalin pozri vyššie.

Kapitola o **farmakoterapii psychiatrických naliehavých situácií** sa rozrástla o 10 strán, čo je spôsobené diferencovanejším rozpracovaním tém. Pribudli pekné tabuľky. Pozrime sa na odporúčania, ako farmakologicky riešiť psychomotorický nepokoj, ktorý je spojený s ohrozovaným seba alebo druhých: bazálna terapia jedným antipsychotikom: haloperidol 5–10 mg p.o. alebo i.v./i.m., prípadne 1–2x zopakovať v odstupe 30 minút, ale maximálne 100 mg/24 hodín p.o. alebo 60 mg/24 hodín parenterálne; u starších na začiatok 0,5–1,5mg; alternatívne: olanzapín 10–20 mg p.o., alebo 10 mg i.m. (maximálne 20 mg/24 hodín); prídavne ako komedikácia benzodiazepíny: lorazepam 1–2 mg p.o., alebo 0,5–1 mg i.v./i.m. (**Cave**: nie v kombinácii s olanzapínom), ev. opakovanie v 30 min odstupoch maximálne do 7,5 mg/24 hodín, „rýchla trankvilizácia“.

Pozor: súčasné podávanie olanzapínu i.m. alebo klozapínu s benzodiazepínmi môže viesť k ťažkým hypotenziám; nepokoj u dementných pacientov si vyžaduje veľkú zdržanlivosť ohľadom podávania antipsychotík, ako konvenčných tak aj atypických, pretože sa zistilo zvýšené riziko mortality na cerebrovaskulárne príhody; aj keď sa objavia psychotické príznaky, majú sa podávať čo najnižšie dávky, pokúšať sa o vysadenie a treba viesť dôkladnú dokumentáciu a vyžiadať si informovaný súhlas.

Kapitola **o psychofarmakách v starobe a pri internistických ochoreniach** sa tiež rozrástla z 18 na 24 strán. Detailnejšiemu opísaniu zmien oproti vydaniu pred 7 rokmi sa tu nebudeme venovať. Zaslúžilo by si samostatné spracovanie, ktoré by mohlo byť užitočné hlavne pre konziliárnych psychiatrov, keďže narastajú poznatky o novších psychofarmakách.

Kapitola **o psychofarmakách v gravidite a pri dojčení** sa tiež rozrástla, ale nie podstatne, zo 7 na 10 strán. Základné princípy opatrného prístupu zostávajú. Autori referujú o jednej novej štúdií, ktorá zistila asociáciu medzi SSRI liečbou gravidných po 20 týždni gravidity a pulmonálnou hypertenziou u novorodencov. Takáto asociácia sa nenašla pre amitriptylín, nortriptylín, venlafaxin, bupropion, trazodon. Pre escitralopram a fluvoxamín nie je dosť dát, aby sa dalo hodnotiť toto riziko. V jednej aktuálnej retrospektívnej štúdií sa zistilo, že užívanie SSRI v gravidite, špeciálne v 3. trimestri je spojené so zvýšeným výskytom nevyhnutnej liečby novorodencov na jednotkách intenzívnej medicíny. Pri paroxetíne sú ale nálezy rozporné.

Paroxetín a sertralín len málo prechádzajú do materského mlieka, ale nie je k dispozícií dosť dát, aby sa ich užívanie v laktácii dalo považovať za neproblematické. Paroxetín by sa rozhodne nemal podávať v gravidite!

Autori zhŕňajú hodnotenie liečby antidepresívami v gravidite a pri dojčení: v dôsledku výsledkov štúdie, podľa ktorej pri SSRI liečbe po 20. týždni gravidity narastá výskyt pulmonálnej hypertenzie u novorodencov, sa odporúča zúžiť predpisovanie antidepresív v gravidite: (1) indikácia k liečbe antidepresívami v gravidite musí byť veľmi úzka; rodičia musia byť dôkladne informovaní o rizikách; (2) pri ľahších depresiách by sa mala dať prednosť psychoterapii, napr. KBT alebo interpersonálnej; (3) pri voľbe AD by sa malo zohľadňovať, že SSRI spôsobujú zvýšené riziko perinatálnej toxicity a zvyšené riziko pulmonálnej hypertenzie; paroxetín by sa v gravidite nemal podávať; (4) ak je indikácia AD pre matku závažnejšia ako riziko perinatálnej toxicity pre novorodenca, tak by malo dostávať prednosť AD zo skupiny TCA, pričom nortriptylín má, zdá sa, najmenšie riziká; (5) aj keď pre venlafaxin sa nezaznamenali zatiaľ riziká ako pri SSRI, treba ešte opatrne vyčkať na výsledky pokračujúcich štúdií; (6) tieto odporúčania k opatrnosti by rozhodne nemali viesť k odpieraniu potrebnej terapie u depresívnej gravidnej ženy.

Antikonvulzíva: pre karbamazepín a valproát nadalej platí, že v prvom trimestri sú teratogénne; nová informácia je, že to platí aj pre lamotrigin; novšie dáta svedčia tiež pre to, že uvedené látky môžu spomaliť vývoj dojčaťa, ak ich užíva dojčiaca matka.

Antipsychotiká: naďalej platí, že v 1. trimestri by sa antipsychtiká nemali užívať; 14 dní pred pôrodom by sa mali vysadiť alebo podstatne zredukovať, aby novorodenec nemal EPS; najväčšie klinické skúsenosti s nízko dávkovaným – haloperidolom; ak má byť predpísané atypikum, tak olanzapín sa javí ako najmenej rizikový, ak pacientka priberá, mala by užívať kyselinu listovú; dojčiť by sa pri antipsychotikách nemalo.

Pre *nebenzodiazepínové hypnotiká* nemáme zatiaľ dostatok údajov, takže v gravidite a pri dojčení by sa nemali užívať.

Literatúra

Benkert, O., Hippius, H.: Kompedium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. vollstandig uberarbeitete und erweiterte Auflage. Unter Mitarbeit von I. Anghelescu, E. Davids, C. Fehr, G. Grunder, C. Hiemke, C. Lange-Asschenfeldt, O. Moller, M.J. Muller, F. Regen. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2007, 711 s.

Do redakcie došlo 20.12.2007.