



NASTAVNI TEKST

## PSIHOFARMACI

dr. sc. Ninoslav Mimica, prof. dr.sc. Vera Folnegović-Šmalc

**P**rema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1976. godine psihofarmaci su lijekovi koji djeluju na psihičke funkcije, ponašanje i doživljavanje bolesnika. Recentna definicija, koja se danas može pročitati na webu, u "Medicinskom leksikonu" na Plivinom portalu, nije bitno drugačija. Kaže se da su psihofarmaci kemijske tvari koje u određenoj dozi na poseban način djeluju na duševni život i psihičko ponašanje.

Psihofarmaci ili psihotropni lijekovi spadaju u tzv. biološku terapiju psihičkih poremećaja. Mogu se podijeliti u više skupina i na više načina. Ovdje će se prvo iznijeti podjela iz 2004. godine, izrađena u SZO, a pod nazivom Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (ATK sustav). Prema ATK sustavu svi lijekovi su razvrstani u 14 skupina prema anatomskoj cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka (I razina), a dalje u 4 niže razine:

- I. razina: glavna anatomska skupina
- II. razina: glavna terapijska skupina
- III. razina: terapijska podskupina
- IV. razina: kemijsko-terapijska podskupina
- V. razina: INN (internacionalni nezaštićeni naziv) – generički naziv lijeka

U razini I. pod oznakom N (ŽIVČANI SUSTAV), nalaze se slijedeće skupine II. razine:

- N 01 Anestetiци
- N 02 Analgetici
- N 03 Antiepileptici
- N 04 Antiparkinsonici
- N 05 Psiholeptici
- N 06 Psihoanaleptici
- N 07 Ostali

O anestheticima i analgeticima u ovom tekstu nećemo raspravljati. Svi antiepileptici registrirani u Hrvatskoj navode se u tablici 1a pod oznakom N03. Nadalje, svi psiholeptici registrirani u Hrvatskoj navode se u tablici 1b pod oznakom N 05, a podijeljeni su u antipsihotike, anksiolitike i hipnotike i sedative. U tablici 1c pod oznakom N 06 nalaze se pak svi psihoanaleptici registrirani u RH, a podijeljeni su na antidepresive, psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike, te na lijekove protiv demencije. Zgodno je ovdje napomenuti, jer se tu često griješi, da je generički naziv lijeka ispravno pisati malim slovom, a tvorničko ime lijeka velikim

slovom: radi se o vlastitom imenu lijeka.

Koliko je god ova klasifikacija suvremena, ona će u svakog kliničara izazvati brojne komentare, jer je nominalno ipak netočna. Naime, danas se veliki broj psihofarmaka upotrebljava u više terapijskih indikacija, i ovdje navedene indikacije su samo one za koje je taj lijek prvobitno pokazao efikasnost. Npr. mnogi antiepileptici se danas uspješno koriste u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja, neki antidepresivi predstavljaju terapiju izbora u paničnom poremećaju ili posttraumatskom stresnom poremećaju, anksiolitici su djelotvorni u katatoniji itd.

### ANTIEPILEPTICI

U ovom tekstu nećemo govoriti o antiepilepticima, već ćemo se kasnije osvrnuti na upotrebu istih kao stabilizatora raspoloženja.

### PSIHOLEPTICI

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, tj. reduciraju psihičku aktivnost. Kao što je vidljivo iz Tablice 1b, dijele se na antipsihotike, anksiolitike te hipnotike i sedative.

### ANTIPSIHOTICI

#### Terminologija

Prvo otkriveni antipsihotici (sve do pojave klopazina) nazivaju se klasičnim antipsihoticima ili neurolepticima tj. tipičnim ili konvencionalnim antipsihoticima ili velikim trunkvilizatorima.

Odgovor zašto su se antipsihotici donedavno nazivali neuroleptici leži u stručno-znanstvenoj zabludi da je u pacijenta nužno izazvati tzv. neuroleptički sindrom (grč. neuron = žila, živac + lepsis = uhvatiti tj. ukočiti) da bi se polučio antipsihotički efekt. Iako se ubrzo otkrilo da neuroleptički sindrom ne predstavlja mehanizam antipsihotičnog djelovanja, već se radi o neželjenoj i jatrogeno izazvanoj nuspojavi, naziv za ovu skupinu lijekova teško se mijenjao. Kada je godine 1958. otkriven klopazin, koji u pravilu nije izazivao ekstrapiramidalne fenomene u bolesnika, a s druge strane imao je izrazitiji antipsihotički učinak, on je nazvan atipičnim neuroleptikom, jer se nije željelo odustati od dogme da bez neuroleptičkog sindroma nema efikasnosti u liječenju psihotičnih stanja. Slijedeće godine dovele su do pronalaska brojnih antipsihotika koji također nisu u velikoj mjeri izazivali ekstrapiramidalne nuspojave (sulpirid, risperidon, olanzapin, serokvel, sertindol, ziprasidon, zotepin, amisulpirid, aripiprazol, iloperidon i još mnogih drugih u fazi istraživanja), no još uvijek se za njih

**Tablica 1. Klasifikacija psihofarmaka registriranih u RH prema ATK sustavu**

**N 03 ANTIEPILEPTICI**

N 03 A A	<b>Barbiturati</b>
	metilfenobarbiton – Phemiton fenobarbiton – Phenobarbiton primidon – Primidon
N 03 A B	<b>Derivati hidantoina</b>
	fenitoin – Difetoin
N 03 A D	<b>Derivati sukcinimida</b>
	etosuksimid – Asamid
N 03 A E	<b>Derivati benzodiazepina</b>
	klonazepam – Rivotril
N 03 A F	<b>Derivati karboksamida</b>
	karbamazepin – Tegretol
N 03 A G	<b>Derivati masnih kiselina</b>
	Na-valproat – Apilepsin, Depakine chrono valpromid – Diprozin
N 03 A X	<b>Ostali antiepileptici</b>
	lamotrigin – Lamictal topiramat – Topamax gabapentin – Neurontin

**Tablica 1b. Klasifikacija psihofarmaka registriranih u RH prema ATK sustavu**

**N 05 PSIHOLEPTICI**

**N 05 A Antipsihotici**

N 05 A A	<b>Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom</b>
	levomepromazin – Nozinan promazin – Prazine
N 05 A B	<b>Fenotiazini piperazinske skupine</b>
	flufenazin – Lyogen retard, Moditen perazin – Taxilan
N 05 A C	<b>Fenotiazini s piperidinskom strukturom</b>
	tioridazin – Melleril
N 05 A D	<b>Derivati butirofenona</b>
	haloperidol – Haldol
N 05 A E	<b>Derivati indola</b>
	ziprasidon – Zeldox
N 05 A H	<b>Diazepini, oksazepini i tiazepini</b>
	klozapin – Leponex olanzapin – Zyprexa kvetiapin – Seroquel
N 05 A N	<b>Benzamidi</b>
	sulpirid – Eglonyl, Sulpirid
N 05 A L	<b>Litij</b>
	litij-karbonat – Litij-karbonat
N 05 A X	<b>Ostali antipsihotici</b>
	risperidon – Risperlept, Risset

**N 05 B Anksiolitici**

N 05 B A	<b>Derivati benzodiazepina</b>
	alprazolam – Helex, Xanax, Xanax SR bromazepam – Lekotam, Lexaurin, Lexillum diazepam – Apaurin, Diazepam, Diazepam Desitin, Normabel, Valium lorazepam – Lorsilan medazepam – Ansilan oksazepam – Oksazepam, Praxiten
N 05 B C	<b>Karbamati</b>
	meprobamat – Meprobamat

**N 05 C Hipnotici i sedativi**

N 05 C D	
	flurazepam – Fluzepam midazolam – Dormicum nitrazepam – Cerson
N 05 C F	<b>Lijekovi srodni benzodiazepinima</b>
	zolpidem – Sanval
N 05 C M	<b>Ostali hipnotici i sedativi</b>
	valerijana (odoljen) – Persen

**Tablica 1c. Klasifikacija psihofarmaka registriranih u RH prema ATK sustavu**

**N 05 PSIHOANALEPTICI**

**N 056 A Antidepresivi**

N 06 A A	<b>Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina</b>
	amitriptilin – Amyzol klomipramin – Anafranil maprotilin – Ladiomil
N 06 A B	<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)</b>
	fluvoksamin – Fevarin fluoksetin – Fluval, Portal, Prozac, Prozac dispersible sertralin – Zoloft paroksetin – Deprozol, Seroxat escitalopram – Cipralext
N 06 A G	<b>Inhibitori monoaminooksidaze tipa A</b>
	moklobemid – Aurorix
N 06 A X	<b>Ostali antidepresivi</b>
	tianeptin – Coaxil reboksetin – Edronax venlafaksin – Efectin, Efectin ER hipericin – Favors Aktivin H

**N 06 B Psihostimulansi, lijekovi za ADHD i nootropici**

N 06 B X	<b>Ostali psihostimulansi i nootropici</b>
	piracetam – Oikamid
N 06 D	<b>Lijekovi protiv demencije</b>
	donepezil – Aricept
N 06 D X	<b>Ostali lijekovi protiv demencije</b>
	ginkgo biloba – Favors Ginkgo

Tablica 2. Često propisivani antipsihotici i neka njihova obilježja

Lijek generičko (tvorničko) ime	Terapijska dnevna doza (mg) <sup>1</sup>	Sedativni učinak	Hipotenzivni učinak	Antikolinergički	EPS	Druge nuspojave
<b>Antipsihotici prve generacije (dopaminski antagonisti)</b>						
flufenazin (Moditen)	2-60	++	+	+	+++	
haloperidol (Haldol)	5-30	+	+	+	+++	
klorpromazin (Largactil)	200-800	+++	+++	++	++	
levomepromazin (Nozinan)	200-400	+++	+++	+++	++	
perazin (Taxilan)	100-800	+++	+++	+++	++	
promazin (Prazine)	75-800	+++	+++	++	++	
tioridazin (Melleril)	150-800	+++	+++	+++	++	pigmentarna retinopatija kardijalne nuspojave
<b>Antipsihotici druge generacije (serotoninsko-dopaminski antagonisti)</b>						
aripiprazol (Abilify)*	15-30	+	+	+	+	
klozapin (Leponex)	150-600	+++	+++	+++	+	agranulocitoza
kvetiapin (Seroquel)	150-800	+++	++	++	+	
olanzapin (Zyprexa)	10-20	++	+	++	+	
risperidon (Rispolept, Risset)	1-6	+	++	+	+	
sulpirid (Sulpirid, Eglonyl forte)	800-1600	+++	+++	+++	+	
ziprasidon (Geodon)	40-180	+	+	+	+	produljuje QT-interval

<sup>1</sup>Preporučene početne doze niže su od terapijskih doza. Doze su u pravilu niže za gerijatrijske bolesnike i one koji uzimaju terapiju za značajne somatske bolesti.

\*Nije još registriran u Hrvatskoj

koristio naziv atipični antipsihotici. Tek, kada je postalo apsurdno imati više atipičnih antipsihotika nego tipičnih pribjelo se nešto ispravnijoj terminologiji, te se tako danas umjesto kategorije atipični antipsihotici koriste termini novi antipsihotici ili još bolje antipsihotici druge generacije. U tablici 2. navode se antipsihotici prve i druge generacije te neka njihova obilježja.

### Mehanizam djelovanja antipsihotika

U vrijeme kada je otkriven klorpromazin mehanizam antipsihotičnog djelovanja bio je još sasvim nepoznat. Tek nekoliko godina poslije (1957.) otkriva se njegovo blokirajuće djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore. Tako je zapravo, *ex iu-ventibus*, otkriven jedan od temeljnih poremećaja koji se dugi niz godina smatrao osnovnim za nastajanje shizofrenije tj. hiperaktivnost centralnog dopaminergičnog sustava. Ta spoznaja nazvana je dopaminskom teorijom shizofrenije. Godine 1958. otkriven je klozapin – serotoninsko-dopaminski antagonist. Pokazalo se da je serotonin posebno važan za deficitarne tj. negativne simptome shizofrenije, a na snagu je stupila serotoninsko-dopaminska teorija shizofrenije.

### Indikacije antipsihotika

Antipsihotici su općenito djelotvorni u liječenju pozitivnih psihotičnih simptoma (npr. halucinacije, bizarno ponašanje, sumanutosti) neovisno o dijagnostičkoj kategoriji. Antipsihotici druge generacije djelotvorni su i u poboljšavanju negativnih psihotičnih simptoma, npr. nemotiviranost, socijalno povlačenje, afektivna

zaravnjenost, akinezija. Antipsihotici se ponekad rabe i u liječenju nekih formi nepsihotičnih bihevioralnih poremećaja: organski psihosindrom, Alzheimerova demencija, mentalna retardacija, delirij, Touretov sindrom, posttraumatski stresni poremećaj, prolazni psihotični simptomi u bolesnika s poremećajem ličnosti.

### Neke nuspojave antipsihotika

Antipsihotici, poglavito prve generacije, često izazivaju značajne nuspojave koje onda mogu bitno ugroziti suradljivost bolesnika, te dovesti do recidiva bolesti. Niskopotentni antipsihotici imaju najizraženije antikolinergične nuspojave (kao suha usta, opstipacija, retencija urina, zamagljen vid), te najčešće dovode do ekstrapiramidalnih nuspojava: tremor, akatizija, diskinezija, tardivna diskinezija. Primjena niskopotentnih antipsihotika i klozapina može dovesti i do sniženja konvulzivnog praga u bolesnika, kao i do pojave ortostatske hipotenzije. Agranulocitoza je pak nuspojava koja je najčešće povezana s klozapinom, a radi mogućeg fatalnog ishoda ove pacijente je obavezno redovito monitorirati tj. provoditi sigurnosni program kontrole bijele krvne slike, zbog razvoja eventualne neutropenije. Tioridazin i ziprasidon mogu dovesti do značajnog produljenja QT intervala, pa je potreban oprez, poglavito kod osoba s kardiomiopatijom. Antipsihotici druge generacije, poglavito olanzapin i klozapin, dovode često do porasta tjelesne težine, dislipidemije, a mogu biti i povezani s novonastalim dijabetes melitusom. Savjetuje se redovito kontroliranje lipida, glukoze i tjelesne težine u svih bolesnika na novim antipsihoticima.

Maligni neuroleptički sindrom je idiosinkratska, potencijalno životno-ugrožavajuća nuspojava antipsihotične terapije.

Seksualne disfunkcije, smetnje potencije, priapizam, bol pri orgazmu, najčešće se javljaju uz terapiju tioridazinom, no mogu se javiti i uz druge antipsihotike, pa i one druge generacije, poglavito uz one koji povisuju nivo prolaktina: risperidon, sulpirid, amisulpirid.

### ANKSIOLITICI, HIPNOTICI I SEDATIVI

Ovoj skupini lijekova biti će posvećeno razmjerno najviše prostora jer su to lijekovi s kojima se liječnici koji nisu specijalisti psihijatri najviše susreću.

Anksiolitici (trankvilizatori, ataraktici) su relativno noviji psihofarmaci koji ublažavaju odnosno uklanjaju tjeskobu, emocionalnu napetost, a da pri tome, za razliku od hipnotika, ne izazivaju jači umor. Kao anksiolitici danas se uglavnom rabe različiti benzodiazepini i buspiron. Kako buspiron zasad nije kod nas registriran, o njemu nećemo posebno govoriti.

Hipnotici (sedativi) su lijekovi koji izazivaju san, a u većim dozama narkozu i komu. U malim dozama djeluju sedativno. U tu skupinu spadaju barbituratna i nebarbituratna sredstva.

#### Benzodiazepini

Prvi benzodiazepin patentiran još davne 1959. godine bio je klordiazepoksid, kasije opće poznat pod tvorničkim imenom Librium. Kontinuirano istraživanje srodnih supstanci dovelo je 1963. godine do pronalaska diazepam, anksiolitika koji je 3-10 puta potentniji od svog prethodnika, a ima širi spektar djelovanja, antikonvulzivno i jače miorelaksirajuće djelovanje. Istraživanje derivata benzodiazepina se nastavilo i danas na svjetskom tržištu postoji četrdesetak lijekova iz ove skupine. Razvoj benzodiazepina predstavlja velik napredak u farmakološkom tretmanu anksioznosti. Ovi lijekovi u potpunosti su zamijenili do tada upotrebljavane barbiturate koji su imali znatno nepovoljniji profil nuspojava, poglavito visoku toksičnost.

#### Mehanizam djelovanja benzodiazepina

Benzodiazepini pojačavaju GABA-ergičku aktivnost. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) pripada u glavne inhibitorne neurotransmitere u SŽS-u, nalazi se u 30-40% svih sinapsa, a djelovanje ostvaruje putem triju specifičnih receptora: GABAA, GABAB i GABAC. GABAA receptor, putem kojeg benzodiazepini djeluju, zapravo je kloridni kanal složene strukture. Benzodiazepini povećavaju učestalost otvorenog stanja receptorskog kanala, ali ne mijenjaju ni njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala. Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina u širokoj primjeni je jednak i razlike među njima potječu samo od razlika u njihovoj farmakokinetici.

#### Indikacijska područja za primjenu benzodiazepina

Benzodiazepini se općenito dobro podnose, imaju relativno malo nuspojava i učinkoviti su u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja. Nadalje, učinkoviti su hipnotici, pa se rabe u liječenju poremećaja spavanja. Benzodiazepini su također djelotvorni kao miorelaksansi ili antikonvulzivi, a uvelike se rabe za ublažavanje sindroma alkoholnog sustezanja. Imaju primjenu i kao intravenozni anestetici.

Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova

primarna indikacija i nadalje ostaju anksiozni poremećaji, i to ponajprije opći anksiozni poremećaj i panični poremećaj. No, i bolesnici koji boluju od opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalne fobije i posttraumatskog stresnog poremećaja često mogu profitirati od ovih lijekova.

Ostale indikacije za primjenu benzodiazepina su epilepsija, motorički poremećaji, akutni psihotični poremećaji, shizofrenija, katatonija, manija, depresija odnosno bipolarni afektivni poremećaji, akatizija, agitirana stanja i dr.

Farmakokinetске osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Benzodiazepini kratkog i srednje dugog djelovanja, s brzim nastupom djelovanja, koriste se kao hipnotici, a oni dugog djelovanja i sporije resorpcije kao anksiolitici. Brzina nastupa djelovanja ovisi o lipofilnosti. Među najlipofilnije benzodiazepine ubraja se diazepam koji zbog brzog prolaska krvno-moždane barijere ima i najbrži nastup djelovanja. Međutim, zbog brze redistribucije u masno tkivo brzo dolazi do slabljenja učinka. S druge strane spektra nalazi se lorazepam koji je znatno manje lipofilan te stoga ima polaganiji nastup djelovanja, ali i dulji učinak.

#### Prednosti benzodiazepinskih anksiolitika

Glavna prednost benzodiazepinskih anksiolitika je njihovo promptno djelovanje, koje se može opservirati već nakon prvog uzimanja lijeka. Nadalje, ali s time u svezi, benzodiazepini su relativno netoksični i sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja. Uzeti i u prekomjernoj dozi rijetko dovode do letalnog ishoda. Alkohol minimalno potencira djelovanje benzodiazepina, pa stoga nealkoholičarima nije zabranjeno konzumiranje manjih količina alkohola dok su na terapiji benzodiazepinima, iako im svakako treba naglasiti da će alkoholni efekt biti pojačan.

U terapiji općeg anksioznog poremećaja s uspjehom se danas koriste brojni benzodiazepini (npr. klordiazepoksid, diazepam, klorazepat, prazepam, halazepam, klonazepam, alprazolam, lorazepam, oksazepam i drugi), a studije koje su ih komparirale u ovoj indikaciji nisu uspjele niti jednog među njima izdvojiti kao učinkovitijeg.

Niskopotentni benzodiazepin, primjerice oksazepam, djelotvorni su prije svega u stanjima kontinuirane anksioznosti, npr. opći anksiozni poremećaj, akutni stresni poremećaj, itd., dok su u stanjima epizodične anksioznosti za liječenje paničnog poremećaja djelotvorniji visokopotentni benzodiazepini: alprazolam, klonazepam, lorazepam. Oksazepam se zbog svoje specifične farmakokinetike jako dobro podnosi, a posebice je prikladan za liječenje kontinuirane anksioznosti u osoba starije životne dobi te u bolesnika s oštećenom jetrom.

#### Nuspojave benzodiazepinskih anksiolitika

Zbog razvoja tolerancije na anksiolitičko djelovanje benzodiazepina, savjetuje se vremensko ograničenje terapije na maksimalno 4 tjedna u kontinuitetu. No u kliničkoj je praksi to često puta vrlo teško postići.

Najčešća nuspojava benzodiazepinske terapije je neželjena dnevna sedacija, na što bolesnika treba upozoriti, a u najvećem se broju slučajeva može regulirati odnosno umanjiti titracijom i pravilnim izborom lijeka.

Tablica 3. Najčešće propisivani benzodiazepini u Hrvatskoj (po abecednom redu) i njihova obilježja

Lijek (tvorničko ime)	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
<b>alprazolam</b> (Helex, Xanax, Xanax SR)	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5 - 6
<b>bromazepam</b> (Lekotam, Lexaurin, Lexillum)	2,25	brzo	da	17	kratko	3 - 36
<b>diazepam</b> (Apaurin, Diazepam, Diazepam Desitin, Normabel, Valium)	5	brzo	da	100	dugo	2 - 40
<b>flurazepam</b> (Fluzepam)	5	brzo	da	100	dugo	15 - 30
<b>klonazepam</b> (Rivotril)	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5 - 6
<b>lorazepam</b> (Lorsilan)	1	srednje	ne	15	kratko	2 - 6
<b>medazepam</b> (Ansilan)	5	brzo	da	8	kratko	20 - 50
<b>midazolam</b> (Dormicum)	1,25 - 1,7	brzo	da	2,5	kratko	7,5 - 15
<b>nitrazepam</b> (Cerson)	5	brzo	ne	15	kratko	5 - 10
<b>oksazepam</b> (Oksazepam, Praxiten 15)	15	polako	ne	8	kratko	30 - 90

Možda najveći strah pri upotrebi benzodiazepina postoji od stvaranja ovisnosti tijekom kronične upotrebe. Kod osoba kod kojih se razvila ovisnost (a takvih je u bolesnika koji koriste benzodiazepine duže od 4 tjedna i do 35%) javlja se sindrom ustezanja pri nagloj obustavi ili drastičnijem smanjenju doze. Ovisnost se može razviti kod fetusa i novorođenčeta ako majka za vrijeme trudnoće uzima benzodiazepine.

Ponekad benzodiazepini mogu izazvati, najčešće u starijih osoba ili djece, paradokсни učinak, tj. pojačanu anksioznost, uzbuđenje, iritabilnost odnosno hostilnost. Opisani su i slučajevi depresivnosti, tj. suicidalnog ponašanja ili pak euforije tijekom kronične upotrebe benzodiazepina.

Zbog svog dvostrukog sedativnog i miorelaksirajućeg djelovanja mogu dovesti, poglavito u starijih osoba, do padova i posljednjih trauma, npr. prijeloma kuka. Nadalje, mogu u bolesnika starije dobi dovesti do oštećenja memorije.

Iako rjeđe nego drugi psihofarmaci, i anksiolitici mogu izazvati seksualne nuspojave. Tako se ponekad erektilna disfunkcija može asociirati uz klonazepam, smanjeni libido uz diazepam, a seksualna dezinhibicija uz flunitrazepam.

#### Prednosti benzodiazepinskih hipnotika

Benzodiazepini su najpropisivaniji, a vjerojatno i najbolji hipnotici. Izbor hipnotika iz ove skupine ovisi o tipu nesanice, a u odabiru je od presudnog značenja poluživot lijeka, tj. trajanje hipnotičkog učinka.

Tako ćemo kod bolesnika koji imaju poteškoće usnivanja koristiti benzodiazepin s brzim početkom djelovanja i kratkim učinkom (triazolam), kod teškoća prosnivanja hipnotik srednje duga djelovanja (temazepam), a kod preuranjenog buđenja hipnotik koji djeluje 7-8 sati (nitrazepam, flurazepam).

#### Nuspojave benzodiazepinskih hipnotika

Usprkos početnoj velikoj učinkovitosti, u mnogih bolesnika tolerancija se brzo razvija, brže od tolerancije na anksiolitičko djelovanje. Takozvana povratna ili rebound insomnija može se javiti tijekom terapije benzodiazepinima ili kod ustezanja od benzodiazepina. Zakazivanje psihomotornih sposobnosti i memorije tijekom dana, najčešće nakon primjene sporo eliminirajućih benzodiazepina, poglavito je izraženo u starijoj populaciji. Ovisnost se može relativno brzo razviti, već kroz nekoliko tjedana kontinuirane upotrebe, a sindrom ustezanja može se javiti u slučaju naglog prekida već nakon nekoliko dana. Bolesnici koji boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) moraju izbjegavati benzodiazepine zbog njihovog depresivnog učinka na respiraciju.

#### Zloraba benzodiazepina

I benzodiazepini, kao i mnogi drugi lijekovi, koriste se izvan indikacijskog područja, tj. zlorabe se sami ili u kombinaciji s drugim psihoaktivnim tvarima. Benzodiazepini imaju relativno nisku cijenu kod uličnih rasparčivača droge, a dolaze pod raznim uličnim imenima (kao npr. libbies za klordiazepoksid što dolazi od Librium, odnosno Vitamin V za diazepam, što dakako dolazi od najpoznatijeg tvorničkog imena Valium).

Sedativi, hipnotici i anksiolitici uzimaju se oralno, sporadično da bi se postigao vremenski ograničen specifični efekt ili pak kontinuirano da se postigne konstantno, uglavnom blago intoksicirano stanje. Povremenoj zlorabi sklonije su mlađe osobe, a redovitoj sredovječne osobe koje lijekove nabavljaju najčešće kod obiteljskog liječnika (ili više njih) pod izlikom da im trebaju za regulaciju nesanice, odnosno anksioznosti.

### Intoksikacija benzodiazepinima

S obzirom da benzodiazepini spadaju među najčešće propisane lijekove uopće, njihova dostupnost pridonosi izboru i čestoj primjeni pri pokušaju samoubojstva. Zbog svoje vrlo velike terapijske širine (širok raspon između minimalne terapijske doze i minimalne toksične doze), općenito se smatraju sigurnim lijekovima, tj. lijekovima s niskom toksičnošću kod predoziranja. Naime, izuzetno je rijetka smrt bolesnika kod ingestije samih benzodiazepina. Opasnost raste s kombinacijama ingestiranih lijekova, s vulnerabilnom dobi (djeca i starije osobe), te u bolesnika s KOBP.

U terapiji intoksikacije benzodiazepinima koriste se suportivne mjere kojima se nastoji smanjiti daljnja apsorpcija (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, laksativa) uz praćenje vitalnih funkcija. Antidot flumazenil (Anexate) visoko je specifičan i djeluje u bolesnika koji su otrovani samo benzodiazepinima, pa se u komatoznih bolesnika može upotrijebiti i u diferencijalno-dijagnostičke svrhe.

### PSIHOANALEPTICI

Psihoanaleptici su psihofarmaci koji podižu osnovno raspoloženje, potiču aktivnost i stimuliraju budnost. Dije se na antidepresive, psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike, te za lijekove protiv demencije. O lijekovima za ADHD ovdje nećemo govoriti, jer to spada u područje dječje psihofarmakologije, a isto prelazi okvire ovog teksta.

### ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi ublažuju depresivno raspoloženje, ali i osjećaj psihomotorne kočenosti, straha i anksioznosti depresivnih bolesnika.

#### Mehanizam djelovanja antidepresiva

Triciklički antidepresivi pojačavaju učinak nekih biogenih amina (noradrenalina, serotonina, dopamina) u SŽS, inhibirajući njihov povrat iz sinaptičke pukotine u presinaptički živčani završetak blokadom presinaptičkih  $\alpha$ -adrenergičnih receptora, što omogućuje njihovo pojačano djelovanje na postsinaptičkim neuronima. Usto djeluju i antagonistički na muskarinske receptore, a taj učinak je odgovoran za brojne neželjene učinke antidepresiva.

Inhibitori serotonina su nova skupina antidepresiva koji blokiraju povrat samo serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički živčani završetak. Izazivaju manje neželjenih učinaka u usporedbi s tricikličkim antidepresivima koji, uz serotoninski, blokiraju i povrat noradrenalina i dopamina. Inhibitori serotonina ne izazivaju antikolinergične učinke, niske su toksičnosti i duljeg djelovanja.

Inhibitori monoamino oksidaze (MAO) inhibiraju enzim koji razgrađuje monoaminske neurotransmitere. Kao rezultat te inhibicije raste u tkivima razina noradrenalina, adrenalina, serotonina, dopamina, tiramina i triptamina. Porastu koncentracije noradrenalina i serotonina u SŽS-u pripisuje se antidepresivni učinak tih lijekova.

#### Indikacije za primjenu antidepresiva

Glavna indikacija za primjenu antidepresiva je svakako veliki depresivni poremećaj, ali i sva druga depresivna stanja različite etiologije, npr. depresivna psihoza, depresivna faza bipolarnog

Tablica 4. Često propisivani antidepresivi i terapijske doze

Generičko (tvorničko) ime lijeka	Početna doza (mg/dan)	Uobičajena doza (mg/dan)
<b>TCA</b>		
amitriptilin (Amyzol)		
klomipramin (Anafranil)	25-50	100-250
maprotilin (Ladiomil)	50	100-225
tianeptin (Coaxil)	12,5	25-37,5
<b>SIPPS</b>		
escitalopram (Cipralax)	10	10-40
fluoksetin (Fluval; Portal; Prozac; Prozac dispersible)	5-20	20-80
fluvoksamin (Fevarin)	25-50	50-300
paroksetin (Seroxat)	10-20	20-60
sertralín (Zolof) )	25-50	50-200
<b>MAOI (reverzibilni inhibitori MAO-A)</b>		
moklobemid (Aurorix)	150	300-600
<b>OSTALI</b>		
reboksetin (Edronax)	8	8

poremećaja, atipična depresija, sezonska depresija, povratna depresija, organski uvjetovana depresija, neurotska depresija ili reaktivna depresija.

Antidepresivi mogu biti korisni u terapiji distimije, paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja (klomipramin i SIPPS), posttraumatskog stresnog poremećaja, premenstrualnog (disforičnog) sindroma i bulimije.

#### Neke nuspojave antidepresiva

Najčešće nuspojave TCA su one od strane vegetativnog živčanog sustava, zbog izrazitog antikolinergičnog djelovanja (suočuća usta, smetnje akomodacije oka, tahikardija, opstipacija i retencija urina). Međutim, tijekom terapije na njih se razvija tolerancija. Vrlo je ozbiljna nuspojava preopterećenost srca kao posljedica povećane količine adrenergičnih neurotransmitera, zbog kojih može doći do insuficijencije srca, stoga je potreban veliki oprez kod osoba s kardiomiopatijama. Ortostatska hipotenzija uz refleksnu tahikardiju može se javiti kao posljedica blokade  $\alpha$ -adrenergičnih receptora. Često se razvija i sedacija koja može biti vrlo izražena prvih nekoliko tjedana terapije.

SIPPS-i izazivaju manje nuspojave u usporedbi s TCA. Inhibitori serotonina ne izazivaju antikolinergične učinke, niske su toksičnosti i duljeg djelovanja. Ipak, lijekovi koji podižu razinu serotonina mogu dovesti do akatizije i serotoniniskog sindroma. Seksualne disfunkcije se mogu javiti prilikom terapije antidepresivima, a najčešće se vežu uz klomipramin i SIPPS-e.

#### PSIHOSTIMULANSI

Psihostimulansi su lijekovi koji dovode do ekscitacije SŽS, uklanjaju osjećaj umora i pospanosti, tj. pojačavaju budnost. U tu skupinu spadaju npr. dekstroamfetamin (Dexedrine), metilfenidat (Ritalin) i pemolin (Revibol), no nisu kod nas registrirani.

Ovi lijekovi ne djeluju antidepresivno. Kod uzimanja većih doza mogu izazvati konfuzna, smetena stanja, hiperpireksiju, palpitacije i konvulzije, a može se razviti i ovisnost.

### NOOTROPICI

Metabolički moderatori SZS-a jesu preparati koji povećavaju psihofizičku aktivnost i pripisuje im se značenje u poboljšanju kognitivnih funkcija. Načini njihova djelovanja i evaluacija učinaka još se ispituju. U tu skupinu spada piracetam (Oikamid).

### LIJEKOVİ PROTIV DEMENCIJE

Zbog produljenja ljudskog vijeka, udio demencija u općoj populaciji ubrzano raste, pa i potreba za liječenjem ovih stanja postaje sve značajnija. Danas se veliki napori ulažu u pronalaznje antidementika. Aktualno je kod nas za ovu indikaciju registriran inhibitor acetilkolinesteraze donepezil (Aricept), antagonist NMDA receptora memantin (Ebixa), i suhi ekstrakt ginkgova lista ginkgo biloba (Favora Ginkgo). Svi ovi lijekovi izborili su svoju registraciju na osnovi podataka da su ponešto uspjeli usporiti deterioraciju kognitivnih funkcija u dementnog bolesnika, uz relativno zadovoljavajući profil nuspojava.

### STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

Najčešće korišteni stabilizatori raspoloženja u današnjoj psihijatrijskoj praksi su litij, valproat i karbamazepin. U zadnje vrijeme počeli su se koristiti i drugi antiepileptici (lamotrigin, gabapentin, topiramet).

#### Indikacije za primjenu stabilizatora raspoloženja

Stabilizatori raspoloženja su aktualno indicirani (zajedno s antipsihoticima) za terapiju manije. Indicirani su u dugotrajnoj terapiji održavanja i profilaksi depresije i manije u bipolarnih bolesnika. Stabilizatori raspoloženja se također koriste za liječenje impulzivnog ponašanja u osoba koje ne pate od bipolarnog poremećaja.

#### Mehanizam djelovanja stabilizatora raspoloženja

Mehanizam djelovanja stabilizatora raspoloženja u bipolarnom poremećaju nije dovoljno jasan. Poznato je da litij izaziva učinak preko receptora interferirajući s nastankom cAMP, a također povisuje i metabolizam GABA.

Vjeruje se da je mehanizam djelovanja valproata djelomično u tome što isti pojačava funkciju GABA u SZS. Čini se također da i karbamazepin indirektno pojačava funkciju centralnih GABA receptora.

#### Nuspojave stabilizatora raspoloženja

Neželjeni su učinci pri primjeni litija brojni: mučnina, žeđ i poliurija, hipotiroidizam, tremor, egzacerbacija akni, porast tjelesne težine, blaži problemi s memorijom, mentalna konfuzija i dr. Litij ima uski terapijski prozor, što lako može dovesti do otrovanja, poglavito pri slabijoj bubrežnoj funkciji.

Nuspojave terapije valproatom su sedacija, blagi tremor, blaga ataksija, gastrointestinalni problemi i trombocitopenija.

### ZAKLJUČAK

Tijekom posljednjih pedesetak godina, koliko egzistira suvremena psihofarmakoterapija, došlo je do otkrića brojnih psihofarmaka. Iako (a tako je i u većini drugih grana medicine) nije otkriven ni jedan etiološki psihijatrijski lijek, pa se tako nisu niti dogodila revolucionarna otkrića, postojeći psihofarmaci bitno i

značajno pomažu mentalnim bolesnicima da se nose sa svojom bolešću te im znatno podižu kvalitetu života.

Na kraju je svakako potrebno napomenuti da polazeći od teorijskih koncepta etiologije mentalnih poremećaja, koji uključuju biološke, psihološke i sociološke faktore, svaka uspješna terapija tih poremećaja sastoji se od biološke terapije, psihoterapije i socioterapije. Sve ove tri metode usko se isprepliću i nadopunjuju u sveobuhvatnom liječenju svakog pojedinog psihičkog bolesnika, s time da se ovisno o prirodi i fazi bolesti pojedina od njih primjenjuje u većoj ili manjoj mjeri. Važno je također naglasiti da svaka od ovih metoda traži posebnu edukaciju, pa je stoga za uspješan tretman psihijatrijskih bolesnika potrebno angažirati čitav tim stručnjaka različitih profila, prije svega psihijatra, obiteljskog liječnika, medicinske sestre, psihologa, socijalnog radnika i defektologa.

#### Literatura:

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2000 – The professionals' pocket handbook and aide memoire. Dinton Quay Books Division 2000
2. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj, četrdeset sedmo izdanje (dopunjeno). Zagreb Udruga poslodavaca u zdravstvu 2004
3. De Prins L (ur.). Psychotropics 2000/2001, Brussels Hermann & Fischer A/S 2001
4. Dürrigl V, Folnegović-Šmalc V, Hodoba D, Korbar M, Loos-Vranić V, Sila A. Psihofarmakoterapija, Zagreb Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče 1987
5. Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Kocijan-Hercigonja D, Makarić G, Mimica N, Uzun S. Pedeset godina psihofarmakoterapije. Liječ Vjesnik 2002;124:378-379
6. Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Makarić G, Mimica N, Uzun S, Vilibić M. Efficacy, tolerability and safety of intramuscular olanzapine. Psychiatr Danub 2001;13:72-74
7. Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Grošić P, Henigsberg N, Makarić G, Mihanović M, Mimica N. Farmakoterapija Alzheimerove bolesti. Medicus 2002;11:217-222
8. Frangou S, Murray RM. Schizophrenia, London Martin Dunitz 1996
9. <http://www.plivazdravlje.hr>
10. Ivančević Z, Tonkić A, Bergovec M, Cvitanović S, Kotarac S, Sikirić P. Prvi hrvatski farmakoterapijski priručnik 2003/2004, 2. hrvatsko izdanje. Split Placebo d.o.o 2003
11. Jakovljević M. Depresivni poremećaji – od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja, Zagreb Pro Mente d.o.o. 2003
12. Jakovljević M, Lacković Z i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini, Zagreb Medicinska naklada 2001
13. Linčir I. Farmakologija za stomatologe, 2. izdanje. Zagreb Moderna vremena 2000
14. Lokar J (ur.). Klinička psihofarmakoterapija. Beograd-Zagreb Medicinska knjiga 1990
15. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinić M. Benzodiazepini: za i protiv, Medicus 2002;11:183-188
16. Mimica N, Uzun S, Folnegović-Šmalc V, Markan-Šošić V, Ljubin T. Sertraline: a novel antidepressant with broad treatment spectrum, Periodic 2001;103:301-308
17. Murphy MJ, Cowan RL, Sederer LI. Blueprints psychiatry, Third Edition. Oxford Blackwell Publishing 2004
18. Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, Second Edition. Washington, DC American Psychiatric Press, Inc. 1998
19. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. London Martin Dunitz 2000
20. Spiegel R. Psychopharmacology – An introduction, Second Edition. Chichester John Wiley & Sons 1989
21. Stahl SM. Psychopharmacology of Antipsychotics. London Martin Dunitz 1999
22. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The South London and Maudsley NHS Trust 2003 Prescribing Guidelines, 7th Edition. London Martin Dunitz 2003
23. Uzun S, Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Markan-Šošić V, Ljubin T. Ziprasidone: an overview of clinical trials of a novel antipsychotic conducted in Croatia. Periodic 2003;105:71-80