



Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ALDONA ŠIURKUTĖ



Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai

Mokomoji knyga

Vilniaus universiteto leidykla

VILNIUS, 2018

Apsvarstė ir rekomendavo spausdinti

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto

Psichiatrijos klinika (2018-01-10; protokolo Nr. 150000-KP-3)

ir Medicinos fakulteto taryba (2018-01-30; protokolo Nr. 150000-TP-1-12).

Recenzavo:

prof. Dalius JATUŽIS,

VU Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto direktorius,

VU Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos vedėjas

doc. Alvydas NAVICKAS,

VU Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama

Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos

Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB).

ISBN 978-609-459-918-7 (skaitmeninis PDF)

© Aldona Šiurkutė, 2018

© Vilniaus universitetas, 2018

Turinys

Įvadas / **7**

1 | Biologinių metodų, taikomų psichikos sutrikimams gydyti, trumpa istorinė apžvalga / **9**

2 | Antipsichoziniai vaistai (neuroleptikai) / **11**

3 | Antipsichozinių vaistų nepageidaujamos reakcijos / **36**

4 | Antidepresantai / **43**

5 | Nuotaikos stabilizatoriai / **63**

6 | Anksiolitikai / **67**

7 | Nootropai (neurometaboliniai medikamentai) / **74**

8 | Egzaminų testų su teisingais atsakymais pavyzdžiai / **77**

Santrumpos / **88**

Literatūra / **89**

Įvadas

Šioje mokojoje knygelėje aprašomas psichotropinių vaistų poveikis gydant psichikos sutrikimus. *Psichofarmakoterapija* – psichikos sutrikimų gydymas psichotropiniais vaistais.

Šiandien, turėdami gausų šiuolaikinių psichotropinių vaistų pasirinkimą, galime prisiminti, kokia sunki buvo psichikos ligonių dalia, kai nebuvo jokių vaistų, kai, ištikus ūmiai psichozinei būsenai su psichomotoriniu sujaudinimu, ligoniai buvo kaustomi grandinėmis, pririšami, pilama ant galvos kibirai šalto vandens, duodama didelės dozės laisvinamųjų medžiagų, nuleidžiama kraujo, dedamos dėlės ir kt.

Antipsichoziniai vaistai šalina psichozinius simptomus, antidepresantais gydomos depresijos. Klinikinės psichofarmakologijos pagrindai būtini žinoti visiems būsiamiems gydytojams. Psichikos ligoniai irgi suserga įvairiomis somatinėmis ligomis, gana dažnai pradiniai psichikos sutrikimai reiškiasi subsindrominėmis būsenomis, pavyzdžiui, depresija, hipochondrija, todėl pirmiausia kreipiamasi į internistus. Kartais net ir esant haliucinacijoms, kliesiems, su ligoniu pirmiausia susiduria ne psichiatrai, pavyzdžiui, pacientė kelerius metus lankydavosi pas neurologus dėl galvos skausmų ir svaigimo, tik ryškiai sutrikus elgesiui buvo iš namų atvežta į psichiatrijos ligoninę. Išsiaiškinta, kad visus tuos metus ji dažnai girdėdavo gąsdinančius, ją keikiančius „balsus“, be to, ją veikdavo radiacija, magija, skaudėdavo ir svaigdavo galva.

Ši knygelė skirta studentams, nes per paskaitas neužtenka laiko išsamiai išdėstyti reikalingą medžiagą. Pateikiama ir klinikinių situacijų aprašymų su teisingais atsakymais, galbūt tai padės geriau pasiruošti psichiatrijos egzaminui.

1

BIOLOGINIŲ METODŲ, TAIKOMŲ PSICHIKOS SUTRIKIMAMS GYDYTI, TRUMPA ISTORINĖ APŽVALGA

Antikinės Graikijos gydytojas Hipokratas psichikos ligas siejo su smegenų veikla; tuo laikmečiu tai buvo labai pažangu. Senovės Graikijoje gydė poilsiu, ramia aplinka. Aulas Kornelijus Celsas (I a. po Kr.) melancholiką rekomenduodavo padrąsinti, gydyti masažais, nesudėtingais pratimais, skatinti žaisti stalo žaidimus (1). Tamsiausias laikmetis – viduramžiai. Psichikos ligos buvo aiškinamos piktyjų dvasių apsėdimu, demonų apsigyvėnimu organizme, ligoniai būdavo viešai kankinami, demonus išvarinėdavo aprūkydami įvairiais smilkalais ar net degindavo ant laužų.

Biologinės terapijos pradininkas buvo austrų mokslininkas ir gydytojas **Julius Wagneris-Jaureggas**. Jis pastebėjo, kad, ligoniams persirgus vidurių šiltine, cholera, maliarija, pagerėja jų psichikos būseną. 1887 m. jam kilo idėja gydyti psichikos ligas sukeltant maliariją. Šią idėją jis įgyvendino 1917 m., kai atsirado chinidinas, kuriuo buvo galima kupiruoti dirbtinai įskiepytą maliariją sušvirksčiant 5 ml maliarija sergančio žmogaus kraujo.

Tai buvo progresuojančio paralyžiaus gydymas dirbtinai sukeliama aukšta temperatūra – *piroterapija*. J. Wagneris-Jaureggas maliaroterapija gydė 1 000 neurosifiliu sergančių asmenų. Spirochetos žūdavo nuo aukštos temperatūros, kuri stimuliuodavo antikūnų gamybą. 1927 m. J. Wagneris-Jaureggas gavo Nobelio premiją. Pažymėtina, kad šis atradimas nėra užmirštas, jo istorinė reikšmė primenama ir šiuolaikinėje literatūroje (2).

Epochos atradimams priskiriama **Manfredo Sakelio** (1900–1957) insulinokomoterapija ir **Laszlo Medunos** (1896–1964) farmakologinė traukulių terapija (3). Šie metodai turi jau tik istorinę reikšmę, o elektros traukulių terapija ir šiandien išlieka saugiu ir veiksmingu gydymo metodu. Elektros traukulių terapijos pradininkai buvo Italijos profesoriai **Lucino Bini** (1908–1964) ir **Ugo Cerletti** (1877–1963), publikaciją paskelbė 1938 m.

Šiuolaikinė psichofarmakoterapijos era prasideda 1952 m. Tai susiję su pirmojo neuroleptiko chlorpromazino sukūrimu. Chlorpromaziną 1950 m. susintetino Paulis Charpentier. Jeanas Delay ir Pierre'as Denikeris pradėjo tyrimą gydydami chlorpromazinu, o 1952 m. liepos mėnesį vykusiame 50-ajame Pasaulio psichiatrų ir neurologų kongrese perskaitė pranešimą. Susilaukta skeptiškos nuomonės, bet per dvejus metus buvo pasiektas tarptautinis pripažinimas. Tai buvo revoliucinis įvykis psichiatrijos istorijoje (4).

Metams bėgant sukuriama vis naujų vaistų. Psichotropiniai vaistai šalina arba sumažina liguistus emocijų, nuotaikos, suvokimo, mąstymo, elgesio sutrikimus.

2

ANTIPSICHOZINIAI VAISTAI (NEUROLEPTIKAI)

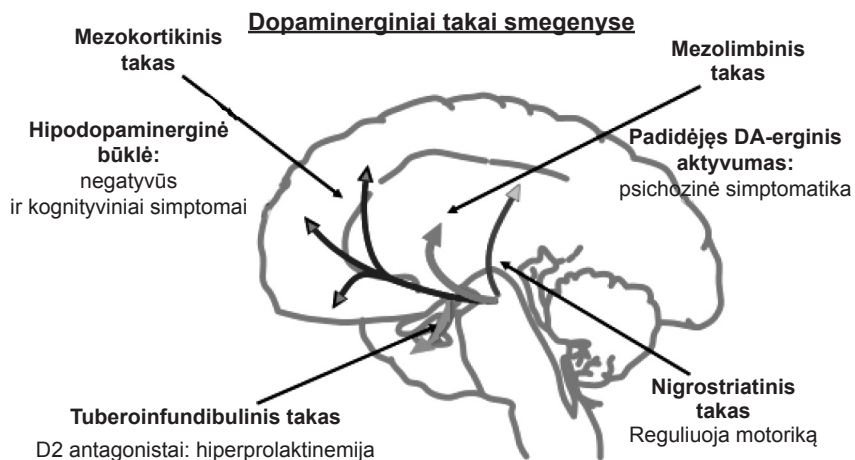
Lot. *neuroleptica* – psichotropinės medžiagos, slopinančios centrinę nervų sistemą, mažinančios psichinę įtampą, šalinančios psichinės veiklos sutrikimus (kliesius, haliucinacijas, baimę, agresyvumą, sujaudinimą ir kt.), bet nesutrikdančios sąmonės (5). Pavadinimas „neuroleptikas“ yra kilęs iš gr. *neuron* – neuronas ir gr. *leptikos* – gebėjimas paimti.

Indikacijos:

- Haliucinaciniai kliesesiniai sindromai (pvz., sergant šizofrenija); kiti šizofreninio registro sindromai;
- Afektiniai sutrikimai su psichozės simptomais;
- Organiniai psichoziniai sindromai;
- Simptominės psichozės;
- Delyrinės būsenos;
- Huntingtono chorėja;
- Gilles'io de la Tourette'o sindromas ir kt.

Veikimo būdas (farmakodinamika)

Neuroleptikų veikimo esmė – posinapsinių dopamino D2 receptorių blokada. Neuroleptikai, blokuodami D2 receptorius, sumažina padidėjusį dopaminerginių struktūrų aktyvumą ir tokiu būdu šalina psichozinę simptomatiką.



Stahl, S. M. (2002). *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; Carlsson, A. (1988). *Neuropsychopharmacology*, 1: 179; Carlsson, A. (2001). *Science*, 294: 1021.

Pav. Dopaminerginė šizofrenijos hipotezė

Dopamino perteklius mezolimbiniėje sistemoje (nuo *area tegmentalis* iki *nucleus accumbens*) lemia psichozinę simptomatiką, o dopamino hipoaktyvumas prefrontalinėje žievėje – negatyvius ir kognityvinius simptomus (mezokortikinis takas). Nigrostriatinis dopamino takas (nuo *substantia nigra* iki *striatum dorsale*) yra atsakingas už motoriką, stipri D2 receptorių blokada šioje sistemoje sukelia ekstrapiramidinę simptomatiką (EPS).

Prolaktino kiekio padidėjimas susijęs su D2 receptorių blokada tuberoinfundibulinėje sistemoje.

Visi neuroleptikai yra dopamino antagonistai.

D2 receptorių antagonizmas mezolimbiniame take yra susijęs su psichozinių simptomų šalinimu, o stipri D2 receptorių blokada mezokortikiniame take gali ir pabloginti negatyvius, kognityvinius simptomus; D2 receptorių antagonizmas nigrostriatiniame take gali sukelti EPS, o D2 receptorių antagonizmas tuberoinfundibuliniame take – hiperprolaktinemiją. Dauguma antipsichotikų daugiau ar mažiau veikia ir kitas receptorių sistemas. Tarp dopamino ir serotonino sistemų yra funkcinis ryšys. Serotonerginių neuronų aktyvumas susilpnina dopaminerginę neurotransmisiją. 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas nigrostriatiniame take sustiprina dopamino išsiskyrimą ir taip sumažina EPS, o mezokortikiniame – teigiamai veikia šizofrenijos negatyvią simptomatiką. Taigi, 5-HT_{2A} receptorių blokada apsaugo nuo EPS. Blokuojant 5-HT_{2A} receptorių aktyvinami ir posinapsiniai 5-HT_{1A} receptoriai, taip reiškiasi atipinių antipsichotikų antidepresinis poveikis. Svarbią rolę turi ir glutamaterginė sistema, kuri sąveikauja su dopaminergine sistema. Šizofrenijos simptomatiką lemia daugelio neurotransmiterių struktūrų disfunkcija.

Antipsichotikai pasižymi antagonizmu ir kitiems trimis pagrindiniams receptoriams: alfa-1 adrenerginiais, histamininiams (H₁) ir muskarininiams-cholinerginiams (M₂), o tai lemia šalutinius reiškinius, pavyzdžiui, ortostatinę hipotenziją, sedaciją, akomodacijos sutrikimus.

Antipsichozinis neuroleptikų poveikis reiškiasi užblokavus 60–70 proc. dopamino receptorių, o jei užblokuoja daugiau kaip 72 proc. – koreliuoja su prolaktino kiekio padidėjimu, jei daugiau kaip 80 proc. – su EPS.

Tipiniai (pirmos kartos) neuroleptikai labiausiai blokuoja D2 receptorių visose keturiuose dopaminerginėse sistemose, o atipiniai – juos selektyviai blokuoja mezolimbiniėje srityje. Atipiniai antipsichotikai (AAP),

reikšmingai blokuodami ir 5-HT_{2A} receptorių, paskatina dopamino išsiskyrimą prefrontalinėje žievės srityje, o tai turi teigiamą įtaką negatyviai simptomatikai, kognityvinėms funkcijoms. AAP turi žemą afinitetą nigrostriatinės sistemos dopamino receptoriams ir mažiau sukelia šalutinių motorinių sutrikimų. Šiuo požiūriu atipiškiausias yra kvetiapinas, pavyzdžiui, jo afinitetas D₂ receptoriams nigrostriatinėje sistemoje siekia tik 25–45 proc. ir EPS rizika prilygsta placebui.

Svarbu ir kaip greitai neuroleptikas atsiskiria nuo receptoriaus. Tai vadinamoji „*loose binding*“ koncepcija (6). Greitu atsiskyrimu pasižymi *Quetiapinum*, todėl jis laikomas atipiškiausiu antipsichotiku.

Vis dėlto D₂ receptorių blokada išlieka pagrindiniu visų antipsichotikų veikimo principu.

Farmakokinetika. Didžiausia koncentracija pasiekama 1–4 val. po vaisto išgėrimo; su baltymais susijungia apie 90 proc.; dauguma turi aktyvių metabolitų; metabolizuojami kepenyse.

Išskiriamos dvi neuroleptikų grupės: **tipiniai** (angl. *conventional*), dar vadinami **pirmos kartos** (angl. *first-generation antipsychotics*), ir **atipiniai** (antros kartos) antipsichotikai (angl. *second-generation antipsychotics*). Antros kartos antipsichotikai dar vadinami **serotonino-dopamino antagonistais** (angl. *serotonin-dopamine antagonist* – SDA).

Tipiniai neuroleptikai (pirmos kartos antipsichoziniai vaistai)

Pirmos kartos antipsichotikais gydoma vis rečiau, kai kurių nebėra Lietuvos rinkoje, todėl pateiksime dažniau vartojamus klinikinėje praktikoje.

Jie tradiciškai skirstomi pagal cheminę sandarą.

1. Fenotiazinų grupė. Turi triciklį žiedą, o pagal šoninę grandinę išskiriami šie pogrupiai:

- 1.1. Alifatiniai – *Chlorpromazinum*, *Levomepromazinum* ir kt.
- 1.2. Piperazinių pogrupis – *Trifluoperazinum*, *Perphenazinum* ir kt.
- 1.3. Piperidinių pogrupis – *Thioridazinum*, *Pipotiazinum* ir kt.
2. Butirofenonų grupė – *Haloperidolum*, *Melperonum* ir kt.
3. Tioksantenuų grupė – *Zuclopenthixolum*, *Flupenthixolum* ir kt.
4. Difenilbutilpiperidinių grupė – *Pimozidum*, *Flusperilenum* ir kt.
5. Benzamidų grupė – *Sulpiridum*.

Fenotiazinų grupei su alifatine šonine grandine priskiriamas istoriškai reikšmingas pirmasis neuroleptikas *Chlorpromazinum*, kuris pasižymi stipriu sedaciniu poveikiu, skiriamas psichomotoriniam sujaudinimui slopinti. Paros dozė (PD) – 300–600 mg. *Levomepromazinum* išleidžiamas tabletemis 25 mg, amp. 25 mg/1 ml, PD – 150–300 mg. Jo antipsichozinis poveikis yra silpnas, svarbiausia indikacija – psichomotoriniam sujaudinimui, disforijai slopinti, taip pat skirtina nemigai šalinti. Pusinio eliminavimo trukmė – apie 24 val. Pasižymi stipriu adrenolitiniu poveikiu, todėl gali ištikti kolapsas.

Reikšmingai **fenotiazinų grupei su piperazinine šonine grandine** priklauso stipraus antipsichozinio poveikio neuroleptikas *Trifluoperazinum*. Tab. po 1 mg, 5 mg, 10 mg.; amp. 2 mg/ml. Pusinio eliminavimo trukmė – apie 13 val. PD – 5–40 mg.

Šiai grupei taip pat priklauso *Perphenazinum*, *Fluphenazinum* ir kt.

Fenotiazinų su piperidinine šonine grandine (*Pericyazinum*, *Pipotiazinum*) pastaruoju metu Lietuvoje neturime, o *Thioridazinum* vengiama skirti dėl įspėjimo – QTc intervalo EKG pailgėjimo rizikos.

Butirofenonų grupė. Tai yra sviesto rūgšties dariniai. Pirmąjį preparatą *Haloperidolum* 1958 m. susintetino Paulas Janssenas. Tai yra vienas iš dažniausiai iki šiol pasaulyje vartojamų pirmos kartos neuroleptikų. Jis išlieka etalonu naujai sukurtų antipsichozinių vaistų veiksmingumui įvertinti. Išleidžiamas tabletemis po 1 mg, 1,5 mg, 5 mg; geriamasis tirpalas skiriamas

gerti lašais (10 lašų = 1 mg); amp. 5 mg/ml. Pusinio eliminavimo trukmė – 12–36 val. Terapinė vaisto koncentracija kraujo plazmoje – 2–18 ng/ml. PD – 5–20 mg. Didesnės dozės sukelia reikšmingas nepageidaujamas reakcijas. Klinikinė charakteristika – stiprus antipsichozinis, antimaniakinis poveikis; vaistas skiriamas ne tik šizofreninio spektro psichozėms, bet ir simptominiams, organiniams psichozėms gydyti, Huntingtono chorėjai, delyrinėms būsenoms ir kitiems sutrikimams šalinti. Įspėjimas – nerekomenduojama švirkšti į veną, nes gali pailginti EKG QT intervalą ir sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus. Nuo 2015-05-26 Lietuvos vaistų registre *Haloperidol-Richter* 5 mg/ml injekciniam tirpalui nurodomas vartojimo būdas – švirkšti į raumenis.

Yra ir ilgai veikianti injekcinė forma (žr. 2 lentelę, p. 21).

Melperonum – silpnesnio psichotropinio poveikio preparatas, vartojamas nerimui, įtampai mažinti, benzodiazepinų nutraukimo simptomams mažinti, nemigai, sumišimo būsenoms, organinės kilmės psichozėms gydyti. Dėl gero pakeliamumo, menkesnių nepageidaujamų reiškinių rekomenduojamas gerontopsichiatrijoje. Pusinio eliminavimo trukmė – 8 val. Tab. 25 mg, 50 mg, 100 mg; PD – 50–300 mg.

Tioksantenu dariniai. Šios grupės neuroleptikai savo chemine sandara yra artimi chlorpromazinui, išsiskiria tuo, kad blokuoja ir D1 receptorių, mažiau sukelia nepageidaujamų reakcijų, nors stebima hiperprolaktinemijos tendencija.

Zucloperthixolum. Tab. 2 mg, 10 mg, 25 mg. Pusinio eliminavimo trukmė – apie 20 val. PD – 20–75 mg. Antipsichozinis poveikis reiškiasi nuo 20 mg per dieną. 25 mg zukloperthixolo prilygsta 5–7 mg haloperidolo.

Flupentixolum. Tab. 0,5 mg, 1 mg, 5 mg. Pusinio eliminavimo trukmė – 19–35 val. PD – 15–60 mg. Dozė 1–3 mg per parą pasižymi nestipriu anti-depresiniu, aktyvinamuoju, silpnu anksiolitiniu poveikiu ir klinikinėje

praktikoje skiriama papildomai su antidepresantais depresijoms su nerimu, apatija gydyti. Antipsichoziniam poveikiui pasiekti reikia skirti didesnes dozes, t. y. 3–40 mg ar net 40–150 mg per parą.

Abiejų šių preparatų yra ir pailginto atpalaidavimo formos (žr. 2 lentelę, p. 21).

Chlorprothixenum. Jis dažniau skiriamas nemigai, psichosomatiniams sutrikimams gydyti, nerimui, įtampai, priklausomiems nuo alkoholio, psichoaktyviųjų medžiagų nutraukimo simptomams mažinti, o antipsichozinis poveikis nereikšmingas. Tab. 25 mg, 50 mg, 100 mg. Pusinio eliminavimo trukmė – 9–12 val. PD – 150–300 mg, paprastai skiriama 25–200 mg/d.

Difenilbutilpiperidinių dariniai. Lietuvos rinkoje jau seniai jų nebėra. Literatūroje dar galima aptikti, kad, pavyzdžiui, pimizidas skiriamas kliesdesinėms psichozėms gydyti.

Benzamidų dariniai. *Sulpiridum* – tai timoneuroleptikas, mažesnėmis dozėmis turintis ir antidepresinį, aktyvinamąjį poveikį. Antipsichozinis poveikis reiškiasi vartojant 1 200–1 800 mg dozėmis, todėl dažniausiai vaistas skiriamas 150–300 mg/d. depresijoms, psichosomatiniams sutrikimams gydyti, gerai toleruojamas. Pusinio eliminavimo trukmė – 8 val., jį reikia skirti 2–3 kartus per parą. Tab. 100 mg; amp. 100 mg/2 ml.

Šiai cheminei klasei priklauso ir *Tiapridum*. Reikia pabrėžti, kad **tiapridas yra atipinis antipsichotikas**, bet jį pateikiame čia kaip benzamidų darinį, kaip blokuojantį D2/D3 receptorius. Turi anksiolitinį, sedacinį, analgezinį poveikį. Kliniškai slopina sujaudinimą, abstinencijos simptomus, tinka nemigai, sumišimo, delyrinėms būsenoms šalinti. Dėl gero pakeliamumo, švelnių nepageidaujamų reiškinių rekomenduotinas vyresnių žmonių gydymui, veiksmingas gydant lėtinius skausmus, žarnyno diskinezijas. Išleidžiamas tabletėmis po 100 mg, amp. 100 mg/2 ml. Pusinio eliminavimo trukmė – 3–4 val., PD – 150–600 mg.

Naujausia klasifikacija, neuromokslais grindžiama psichotropinių vaistų nomenklatūra (*Neuroscience-based Nomenclature* – NbN (7)). Joje antipsichotikai vadinami **vaistais nuo psichozių** (*drugs for psychosis*).

1 lentelė. Tipinių vaistų nuo psichozės klasifikacija (7)

Ankstesnė klasifikacija	Naujoji klasifikacija (farmakologinė)		Vaistas
	Neuromediatorius	Veikimo būdas	
Tipiniai (I kartos)	Dopaminas	D2 receptorių antagonistai	<i>Flupenthixolum, Fluphenazinum, Haloperidolum, Perphenazinum, Pimozidum, Pipotiazinum, Sulpiridum, Trifluoperazinum, Zuclopenthixolum</i>
	Dopaminas, serotoninas	D2; 5-HT2 receptorių antagonistai	<i>Chlorpromazinum, Thioridazinum</i>

Pailginto atpalaidavimo tipiniai neuroleptikai

Jie vadinami ir rašomi įvairiai: depo neuroleptikai, angl. *long-acting injectable antipsychotics*, pailginto (prolonguoto) veikimo (lot. *prolongare* – pratęsti, pailginti), diurantiniai. Remiantis Valstybinės lietuvių kalbos komisijos specialistų rekomendacija, jie gali būti vadinami pailginto atpalaidavimo vaistais. Tai modifikuoto atpalaidavimo farmacinė forma, iš kurios veiklioji medžiaga yra atpalaiduojama lėčiau nei iš paprasto atpalaidavimo farmacinės formos. Pailgintą atpalaidavimą lemia tam tikra farmacinės formos sudėtis ir tam tikras gamybos metodas. Jie kuriami dėl to, kad pacientai gautų optimalią palaikomąją terapiją gydant lėtines psichikos ligas, nes 40–60 proc. sergančiųjų šizofrenija iš dalies arba visiškai nesilaiko rekomenduojamos palaikomios terapijos, o tai susiję su ligos atkryčiais. Be palaikomios terapijos per 5 metus būna 80 proc. ligos atkryčių (8).

Pagrindinės indikacijos:

- Remisijų įtvirtinimas;
- Ligos recidyvų prevencija;
- Remisijų su rezidine (liktine) psichopatologija gydymas;
- Blogas bendradarbiavimas (*compliance*).

Šių vaistų skiriama, kai ūmi psichikos būseną būna stabilizuota geriaisiais antipsichotikais. Labai svarbu aiškiai, profesionaliai aptarti, išaiškinti ligoniui, artimiesiems palaikomios terapijos reikalingumą, suteikti žinių apie vaistą, apie tikėtinas nepageidaujamas reakcijas. Prieš kiekvieną injekciją gydytojas turi gerai įvertinti paciento psichikos būklę, skiriamo vaisto dozavimą, švirkštimo dažnumą. Labai svarbu, kad vaistas būtų tinkamai sušvirkštas, kad tai atliktų specialistas (8). Pirmasis pailginto atpalaidavimo neuroleptikas – *Fluphenazinum decanoatum* – JAV rinkoje atsirado 1963 m., *Haloperidolum decanoatum* – 1982 m.

Veikimo būdas. Neuroleptiko molekulę jungiant su karbonine rūgštimi (dekanoine, enantoine ar palmitino) susidaro esteriai, kurie ištirpinami augaliniuose aliejuose (sezamų, kokosų). Sušvirkštus į raumenis tokį aliejinių antipsichotiko junginį, sukuriamas depas, t. y. sankaupa, telkinys. Veikiant fermentams audiniuose palaipsniui vyksta lėta hidrolizė, kurios metu išsilaisvina veiklioji medžiaga – neuroleptikas, kuris, palaipsniui rezorbuojamas, patenka į kraujotaką. Preparato veikimo trukmė priklauso nuo karboninės rūgšties rūšies. Taigi, pirmos kartos pailginto atpalaidavimo neuroleptikai yra aliejiniai tirpalai.

Pailginto atpalaidavimo tipiniai neuroleptikai pagal cheminę struktūrą skirstomi taip pat, kaip ir įprastiniai, trumpo veikimo neuroleptikai:

- fenotiazino piperazinių grupė (*Fluphenazinum decanoatum, Perphenazinum enanthatum*);
- fenotiazino piperidinių grupė (*Pipotiazinum palmitatum*);
- butirofenono grupė (*Haloperidolum decanoatum, Bromperidolum decanoatum*);
- tioksantenu grupė (*Zuclopenthixolum decanoatum, Flupenthixolum decanoatum*);
- difenilbutilpiperidinių grupė (*Fluspirilenum, Pimozidum, Penfluridolum*).

Ilgametė gydymo pailginto atpalaidavimo neuroleptikais praktika rodo, kad ligoniai juos gerai toleruoja, dėl stabilios vaisto koncentracijos kraujyje būna mažiau nepageidaujamų reakcijų, suretėja ligos atkryčiai, sumažėja hospitalizacijų skaičius.

2 lentelė. Lietuvoje dažniausiai vartojamų pailginto atpalaidavimo tipinių neuroleptikų farmakokinetika, dozavimas

Vaisto pavadinimas	Terapinė dozė	Dozavimo intervalas	Didžiausia koncentracija kraujo serume	Stabili koncentracija kraujo serume
<i>Haloperidolum decanoatum</i> 50 mg/ml	50–300 mg	4 savaitės	7-tą dieną	Po 2–3 mėnesių
<i>Fluphenazinum decanoatum</i> 25 mg/ml	12,5–100 mg	4 savaitės	3–7-tą dieną	Po 2 mėnesių
<i>Zucloperthixolum decanoatum</i> 200 mg/ml	100–400 mg	2–4 savaitės	7-tą dieną	Po 2–3 mėnesių
<i>Flupenthixolum decanoatum</i> 10 mg/ml; 20 mg/ml; 100 mg/ml	20–200 mg	2–4 savaitės	3–7-tą dieną	Po 2 mėnesių
<i>Zucloperthixolum acetatum</i> 50 mg/ml	50–100 mg	Kas 2–3 dienas; ne ilgiau kaip dvi savaites, ne daugiau kaip 4 injekcijas	Po 24–48 val.	

Antros kartos antipsichoziniai vaistai (serotonino-dopamino antagonistai – SDA)

Antros kartos antipsichoziniai vaistai (angl. *second generation antipsychotics*), dar vadinami atipiniais, yra patvirtinti šizofrenijai, bipolinei depresijai, bipolinei manijai, didžiajai depresijai, autizmui gydyti; jais gydomi ir kiti psichikos sutrikimai. Nuo jų sukūrimo prasidėjo nauja šizofrenijos gydymo era.

Primename, kad antros kartos antipsichotikų (AKA) farmakodinamiškos ypatumas yra tas, kad jie, be D2 receptorių blokados, reikšmingai blokuoja ir 5-HT_{2A} receptorius; **jie yra D2/5-HT_{2A} receptorių antagonistai.**

Antros kartos antipsichotikų klinikiniai pranašumai:

- Saikingai ar minimaliai veikia neigatyvią šizofrenijos simptomatiką, kognityvines funkcijas.
- Turi antidepresinį poveikį:
 - 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas sustiprina norepinefrino ir dopamino aktyvumą prefrontalinėje žievėje; gerina miegą;
 - 5-HT_{1A} receptorių dalinis agonizmas reiškiasi anksiolitiniu ir antidepresiniu poveikiu;
 - 5-HT₇ receptorių agonizmas irgi susijęs su antidepresiniu poveikiu.
- Platus klinikinio poveikio spektras.
- Mažiau nepageidaujamų reakcijų.
- Gerina gyvenimo kokybę.

Dėl 5-HT_{2A} receptorių antagonizmo ir retesnių nepageidaujamų reiškinių šie vaistai ir buvo pavadinti atipiniais neuroleptikais.

Klasifikacija. Vienos klasifikacijos remiasi chemine struktūra – skiriami dibenzodiazepinų, benzisoksazolių, benzisotiazolių dariniai ir kt., kitos – pagal receptorių profilį ir kt.

3 lentelė. Atipinių antipsichotikų neurofarmakologinis profilis pagal receptorių blokados aktyvumą (9)

Vaistas	Receptoriai									
	D1	D2	D3	D4	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	α1	M	H1
<i>Clozapinum</i>	+	+	+	++	+(+)	+++	++	+++	+++	+++
<i>Olanzapinum</i>	++	++	++	+	-	++	++	++	++	+++
<i>Quetiapinum</i>	+	+	+	-	+	++	+	+++	+	+++
<i>Risperidonum</i>	+	+++	+++	+++	+	++++	++	+++	-	+
<i>Paliperidonum</i>	++	+++	+++	++	+	++++	++	+++	-	+
<i>Ziprasidonum</i>	+	+++	+++	+	-	++++	++	+	+	++
<i>Aripiprazolum</i>	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	-	++
<i>Asenapinum</i>	+++	+++	+++	++++	++	++++	++++	++	+	+++
<i>lloperidonum</i>	-	+++	++	++	++	+++	+	++++	-	++
<i>Lurazidonum</i>	-	+++	-	++++	+++	+++	++	++	-	++

D – dopaminas; 5-HT – serotoninas; α – alfa; M – muskarininiai; H1 – histamininiai.

+(+) abejotinas aktyvumas; + silpnas; ++ saikingas; +++ stiprus; ++++ labai stiprus.

Pastaba. Ziprazidonas silpnai slopina norepinefrino ir serotonino reabsorbciją. Kvetiapinas slopina ir NET (norepinefriną transportuojantį baltymą).

1. Sąveikaujantys su daugeliu receptorių – *Clozapinum*, *Olanzapinum*, *Quetiapinum*.
2. Selektyvūs 5-HT_{2A} receptoriams – *Risperidonum*, *Ziprasidonum*, *Sertindolum*.
3. Vyraujantis selektyvumas D₂ receptoriams – *Amisulpridum*.
4. Daliniai dopamino agonistai – *Aripiprazolum*.

4 lentelė. Atipinių vaistų nuo psichozės naujausia klasifikacija, neuromokslais grindžiama psichotropinių vaistų nomenklatūra (7)

Ankstesnė klasifikacija	Naujoji klasifikacija (farmakologinė)		Vaistas
	Neuromediatorius	Veikimo būdas	
Atipiniai (II kartos)	Dopaminas	D ₂ antagonistas	<i>Amisulpridum</i>
	Dopaminas, serotoninas	D ₂ ; 5-HT ₂ antagonistai	<i>Iloperidonum</i> , <i>Loxapinum</i> , <i>Lurazidonum</i> , <i>Olanzapinum</i> , <i>Perispironum</i> , <i>Sertindolum</i> , <i>Ziprasidonum</i> , <i>Zotepinum</i>
	Dopaminas, serotoninas	D ₂ ; 5-HT _{1A} dalinis agonistas	<i>Aripiprazolum</i>
	Dopaminas, serotoninas, noradrenalinas	D ₂ ; 5-HT ₂ , NE, alfa-2 MM; D; 5-HT ₂ antag. ir NET reab. inhibitoriai	<i>Asenapinum</i> , <i>Clozapinum</i> , <i>Risperidonum</i> , <i>Paliperidonum</i> , <i>Quetiapinum</i>

MM – multimodaliniai.

Clozapinum. Tai pirmas AKA, susintetintas 1958 m., Europos rinkoje atsiradęs 1972 m. Dėl pasitaikiusių agranulocitozės ir mirčių atvejų JAV revizuotas ir 1990 m. įregistruotas rezistentiškai šizofrenijai gydyti, vėliau psichozėms sergant Parkinsono liga, pasikartojančio suicidinio elgesio rizikai sumažinti sergant šizofrenija ir šizoafektiniu sutrikimu, vėlyvajai diskinezijai gydyti. *Clozapinum* – triciklis dibenzodiazepinų grupės preparatas, pasižymintis stipriu antipsichoziniu, sedaciniu poveikiu, veikiantis neigtyvią šizofrenijos simptomatiką, turintis nuotaiką stabilizuojančių savybių, sumažinantis suicidų riziką.

Pusinio eliminavimo trukmė – 12 val. Tab. 25 mg, 100 mg. PD – 200–600 mg, maksimali – 900 mg. Skiriant didesnėmis dozėmis, pavyzdžiui, 600 mg ir daugiau, gali ištikti traukulių priepuolis. Svarbu pažymėti, kad neturi kataleptogeninio poveikio, nesukelia EPS (ekstrapiramidinės simptomatikos). Dėl galimos leukopenijos, agranulocitozės (pasitaiko 1–2 proc. atvejų) rizikos būtina reguliari kraujo kontrolė: 18 mėn. – kas savaitę, vėliau – kas mėnesį.

Gydymą rekomenduojama pradėti nuo mažos 12,5 mg dozės du kartus per parą, toliau dozė lėtai didinama po 25–50 mg. Nutraukti gydymą irgi būtina lėtai, palaipsniui mažinant vaisto dozę.

Absoliučios kontraindikacijos – kraujo ir kraujodaros sistemos susirgimai, ūminės intoksikacijos CNS veikiančiomis medžiagomis, toksinės psichozės, sąmonės sutrikimo būsenos, sunkios širdies, kepenų, inkstų ligos, žarnų atonija, uždarojo kampo glaukoma. Reliatyvios kontraindikacijos – prostatos adenoma, deriniai su tricikliais antidepresantais, benzodiazepiniais. Klozapiną metabolizuoja CYP 450 izofermentai 1A2; 3A4; 2D6.

Klozapinas dažnai sukelia gausų seilėtekį, ypač naktimis, tachikardiją (vagolitinis poveikis), hipotoniją, stiprią sedaciją, pasižymi rizika išsivystyti metaboliniam sindromui, gali ištikti miokarditai, kardiomiopatija, literatūroje aprašomi net mirties atvejai.

Klozapinas yra labai veiksmingas antipsichotikas, bet dėl minėtų galimų nepageidaujamų reakcijų nėra pirmo pasirinkimo vaistas; prieš skiriant reikia konstatuoti šizofrenijos atsparumą gydymui.

Po klozapino antros kartos antipsichotikas *Risperidonum* rinkoje atsirado tik 1993 m. (Lietuvoje 1996 m.).

Risperidonum. Tai benzisoksazolių darinys. Simptomų taikiniai – pozityvūs ir negatyvūs šizofrenijos simptomai, depresija ar manija, vyresnio amžiaus pacientų psichozinė simptomatika su ažitacija demencijos atveju. Reikia pažymėti, kad vartojamas didesnėmis dozėmis sukelia EPS, hiperprolaktiniją.

Pusinio eliminavimo trukmė – apie 20 val., turi aktyvų metabolitą – 9-OH risperidoną. PD – 2–6 mg. Metabolizuoja CYP450 2D6 fermentas. Yra tiek skysta forma flakonais po 100 ml (1 ml = 1 mg), tiek pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.

Paliperidonum. Tai risperidono metabolitas, FDA patvirtintas 2006 m. Farmakologinis aktyvumas yra panašus į risperidono. Tabletės pagamintos pagal OROS (*Osmotic controlled Release Oral delivery System*) technologiją. Pusinio eliminavimo trukmė – 24 val. Reikšminga tai, kad jis nemetabolizuojamas kepenyse. PD – 3–15 mg. Lietuvos rinkoje tabletinės formos nėra, bet yra pailginto atpalaidavimo injekcija.

Olanzapinum. Susintetintas 1982 m., FDA patvirtintas 1996 m., Lietuvoje atsirado 1999 m. Sukurtas klozapino pagrindu, bet farmakologiškai skiriasi, jis neturi tokio anticholinerginio poveikio kaip klozapinas, nesukelia leukopenijos, granulocitopenijos, mažesnė sedacija, paprastesnis dozavimas. Pusinio eliminavimo trukmė – 31 val. Metabolizuoja CYP450 2D6; 3A/4; 1A2; 2C19 izofermentai. Tabletės yra po 5 mg, 10 mg, 15 mg, išleidžiamos ir burnoje tirpstančios tabletės. PD – 5–20 mg. Yra injekcinė forma buteliukais – milteliai, skiedžiami tirpikliu. Greitai kupiruoja psichozinį sujaudinimą, galima skirti du kartus per parą, neviršijant 20 mg paros dozės, bet ne ilgiau kaip tris dienas. Gaminama ir pailginto atpalaidavimo

vimo injekcinė suspensija. Tai veiksmingas ir saugus antipsichotikas. Dažniau sukeliama nepageidaujama reakcija – metabolinis sindromas, ypač reikšmingai didėja svoris (5-HT_{2C} antagonizmas) dėl padidėjusio apetito.

Amisulpridum. Tai benzamidų grupės derivatas, išsiskiria iš kitų AKA grynai dopaminerginiu poveikiu, blokuoja D₂ ir D₃ receptorius. Mažos vaisto dozės blokuoja presinapsinius dopamino receptorius ir padidina dopamino neurotransmisiją prefrontalinėje žievėje, o tai kliniškai reiškiasi poveikiu negatyviai simptomatikai. Didesnės vaisto dozės blokuoja D₂ ir D₃ receptorius limbinėje sistemoje, tai lemia antipsichozinį poveikį. Pusinio eliminavimo trukmė – 12 val., neturi aktyvių metabolitų. Indikacijos tokios pačios, kaip ir kitų AKA. Reikia pažymėti, kad kliniškai reikšmingai padidina prolaktino koncentraciją kraujyje.

Quetiapinum. Jis yra dibenzodiazepinų grupės derivatas, chemiškai panašus į klozapiną, bet farmakologiškai skiriasi. FDA patvirtintas 1997 m. Pusinio eliminavimo trukmė – 6–7 val., yra ir ilgesnio veikimo forma XR, t. y. galima skirti 1 kartą per parą. Metabolizuoja CYP450 3A4, mažiau 2D6 fermentai. Silpnai blokuoja D₂ receptorius, tad jo veiksmingos dozės yra didesnės, PD – 150–800 mg. Yra tabletės po 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg. Indikacijos: šizofrenijai gydyti, šizofrenijos atkryčių prevencijai, dvipolio sutrikimo manijai, dvipolei depresijai, rekurentinei depresijai gydyti. Anti-depresinis poveikis susijęs su metabolito norkvetiapino 5-HT_{1A} receptorių agonizmu, taip pat šis metabolitas slopina ir norepinefrino reabsorbciją. Klinikinėje praktikoje skiriamas psichozės simptomams šalinti demencijos atveju, sergant Parkinsono liga, esant nemigai, nerimo sutrikimams gydyti. Kvetiapienas nesukelia motorinių EPS, nedidina prolaktino kiekio, bet turi rizikos metaboliniam sindromui atsirasti.

Ziprasidonum. Tai benzisotiazolių darinys, FDA patvirtintas 2001 m., Europos rinkoje atsirado 2004 m. Jo didelis afinitetas yra 5-HT_{2A} receptoriams, o 5-HT_{1D} antagonizmas susijęs su antidepresiniu ir anksiolitiniu poveikiu. Jis slopina ir serotonino bei noradrenalino reabsorbciją į sinapsę

ir tai taip pat lemia antidepresinį poveikį. Silpnai blokuoja alfa-1, H1, M1 receptorius. Nedidina svorio, prolaktino kiekio, vartojamas ilgą laiką neturi metabolinio poveikio. Skyrimo indikacijos yra tokios pat, kaip ir kitų AKA. Pusinio eliminavimo trukmė – 5–10 val., todėl vaistas skiriamas du kartus per parą. Išleidžiamos kapsulės po 40 mg, 60 mg, 80 mg. PD – 80–160 mg. 80 mg ziprazidono prilygsta 5 mg haloperidolo. Reikia atkreipti dėmesį, kad kartais gali pailgėti EKG QT intervalas.

Sertindolum. Imidazolidonų darinys. Dėl rizikos sukelti širdies aritmijas jis buvo laikinai pašalintas iš rinkos, bet vėliau revizuotas įspėjant stebėti EKG. PD – 12–20 mg.

Aripiprazolum. FDA patvirtino 2004 m., Lietuvos rinkoje atsirado 2007 m. Išsiskiria unikaliu veikimo būdu, jis yra dalinis dopamino agonistas, t. y. mezolimbiniėje sistemoje veikia kaip funkcinis antagonistas ir, taip sumažindamas dopamino aktyvumą, turi antipsichozinį poveikį, o mezkortikiniėje srityje veikia kaip funkcinis agonistas, taip padidindamas dopamino aktyvumą, kliniškai tai reiškiasi teigiamu poveikiu negatyviai šizofrenijos simptomatikai, kognityviniams sutrikimams. Aripiprazolo veikimas reiškiasi ir per serotoninerginę sistemą kaip 5-HT_{2A} receptorių antagonistas (antideficitinis, antidepresinis poveikis, apsaugo nuo EPS). Pasireiškia dalinio agonisto poveikis 5-HT_{1A} receptoriams – pagerina kognityvines funkcijas, sumažina negatyvius simptomus, nerimą, gerina nuotaiką. Kaip dopamino dalinis agonistas jis tik iš dalies užblokuoja D₂ receptorius nigrostriatiniame ir tuberoinfundibuliniame takuose, todėl nepadidina prolaktino kiekio ir nebūna ryškesnių EPS. Nesukelia QT intervalo pailgėjimo, neturi metabolinio, sedacinio poveikio arba jis būna minimalus. Kai kurie autoriai aripiprazolą išskiria kaip trečios kartos antipsichotiką. Indikacijos: šizofrenijai (nuo 13 m.), ūmiai / mišriai manijai (nuo 10 m.; monoterapija ir kaip papildomas vaistas), dvipolio susirgimo palaikomajai terapijai, depresijai (kaip papildomas), autizmui, asocijuotam su sujaudinimu (vaikams nuo 6 iki 17 m.) gydyti; injekcinė forma – ūmiai

ažitacijai sergant šizofrenija, dvipoliu afektiniu sutrikimu. Metabolizuoja CYP 2D6, 3A4 fermentai. Pusinio eliminavimo trukmė – 75 val. Išleidžiamos tabletės po 10 mg, 15 mg, PD – 10–30 mg. Yra ilgo veikimo injekcija.

Asenapinum. Tetraciklės cheminės struktūros antipsichotikas. JAV patvirtintas šizofrenijai ir dvipolei manijai gydyti, Europoje – tik manijai (Lietuvoje nėra). Stiprus afinitetas 5-HT1A; 5-HT1B; 5-HT2A; 5-HT2C; 5-HT5-7; D1-D4 receptoriams. Vertinamas unikalus receptorių profilis su stipriu serotonino, norepinefrino, dopamino receptorių antagonizmu. Metabolizuoja 1A2 izofermentas, slopina 2D6. Pusinio eliminavimo trukmė – 13–39 val., skiriamas du kartus per dieną. Nedidina prolaktino kiekio, svorio. Tabletės po 5 mg ir 10 mg, dedamos po liežuviu, ištirpsta per kelias sekundes.

Yra ir daugiau naujųjų antipsichotikų, bet jų kol kas Lietuvoje nėra. Tai *Iloperidonum*, *Lurazidonum*, *Cariprazinum*, *Brexiprazolum* (šis FDA patvirtintas 2015 m.).

Atsižvelgiant į antros kartos antipsichozinių vaistų farmakodinamiką, platesnes skyrimo indikacijas, jie dar apibūdinami kaip daugiafunkciai vaistai. Turime didelį šių vaistų pasirinkimą. Esminis jų poveikis yra panašus, bet dėl skirtingo D2/5-HT2A receptorių antagonizmo bei papildomo poveikio kitiems receptoriams esama ir klinikinio veiksmingumo ypatumų, skiriasi retesnėmis sukeliomomis nepageidaujamomis reakcijomis.

Pailginto atpalaidavimo antros kartos antipsichotikai (long-acting injectable antipsychotics)

Neįrodytas didesnis jų terapinis veiksmingumas nei geriamųjų antipsichotikų, tačiau jie yra reikšmingi užtikrinant palaikomąją terapiją, naudingi ligos atkryčių prevencijai. Naujųjų ir senųjų pailginto atpalaidavimo anti-

psichotikų veiksmingumas yra panašus, bet jie skiriasi nepageidaujamais reiškiniais ir, žinoma, reikšmingai – kaina. **Jie visi patvirtinti šizofrenijos palaikomajam gydymui, kai paciento būklė jau stabilizuota atitinkamai geriamuoju vaistu.** Jie pagrįstai svarbūs klinikinėje praktikoje.

5 lentelė. Pailginto atpalaidavimo antros kartos antipsichotikų dozavimas (abėcėlės tvarka) (10)

Vaistas	T50 (dienos)	Pradinė dozė (mg)	Antroji dozė (mg)	Palaikomoji dozė (mg); intervalas
<i>Aripiprazolum</i> pailginto atpalaidavimo (<i>Abilify</i> <i>Maintena</i>)	30–46	400	400 po 4 savaitių	300–400 kas 4 savaites
<i>Olanzapinum</i> pamoatum (<i>ZypAdhera</i>)	30	210–300	210–300 po 2 savaitių	150–300 kas 2 savaites arba 300–405 kas 4 savaites
<i>Paliperidonum</i> palmitatum (<i>Xeplion</i>)	25–49	234	156 po 7 dienų	50–150 mg kas 4 savaites
<i>Risperidonum</i> mikrosferos (<i>Rispolept</i> <i>Consta</i>)	3–6	25	25–50 mg po 2 savaitių	25–50 mg kas 2 savaites

Risperidonum mikrosferos (Rispolept Consta). Jis buvo pirmasis šios kartos atstovas. Vaisto molekulė yra įterpta į mikrosferas – mikroorganizmų suskaidomas ložes. Irimo produktai – CO₂ ir H₂O. Išleidžiama buteliukais po 25 mg, 37,5 mg, 50 mg; 75 mg veikliosios medžiagos risperidono su pailgintai veikliąją medžiagą atpalaiduojančiais milteliais ir tirpikliu injekcinei suspensijai ruošti. Gydomo ypatumas tas, kad yra vaisto veikimo latencija ir tuo laikotarpiu dar reikia tęsti geriamąjį risperidoną 3–4 savaites. Nepageidaujami reiškiniai būna nestiprūs, dažniau pasitaiko nemiga, nerimas, hiperprolaktinemija.

Geriamojo risperidono ir ilgai veikiančios injekcinės formos *Rispolept Consta* ekvivalentinės dozės (8)

Risperidonas	<i>Rispolept Consta</i>
2 mg	25 mg kas dvi savaites
3 mg	37,5 mg kas dvi savaites
4 mg	50 mg kas dvi savaites
6 mg	Didesnių dozių nerekomenduojama, nes neįrodyta, kad 75 mg dozė būtų veiksmingesnė.

Paliperidonum palmitatum (Xeplion). FDA patvirtintas 2009 m., Lietuvoje atsirado 2012 m. Jo molekulės sugrupuotos ir sustruktūrintos į supermažus kristalus (nanokristalus). Sušvirkštus į raumenis, veikiant raumenų fermentui esterazei paliperidono palmitato esteris metabolizuojamas – atsiskiria palmitino rūgštis ir veiklioji medžiaga paliperidonas, kuris patenka į kraują. Kraujo plazmoje jau aptinkama pirmąją dieną, greitai pasiekia terapinę stabilią koncentraciją. Pirmas dvi injekcijas (1-ą ir 7–8-ą d.) rekomenduojama švirkšti į deltinį raumenį (greitesnė rezorbcija). Kadangi šis vaistas yra risperidono metabolitas, tai nemetabolizuojamas kepenyse, neturi sąveikos su kitais medikamentais. Dažniau pasitaikančios nepageidau-

jamų reakcijos: sedacija, svaigimas, reakcija injekcijos vietoje. Po ilgesnio gydymo gali pasireikšti EPS, hiperprolaktinemija.

Lietuvoje nuo 2016 m. yra ir pailginto atpalaidavimo paliperidono palmitato injekcinė suspensija (*Trevicta*), švirkščijama kas tris mėnesius; dozės: 175 mg, 263 mg, 350 mg, 525 mg veikliosios medžiagos. Jo molekulės yra didesnės ir vienos injekcijos veikimas trunka 3 mėn. Paciento būseną turi būti stabilu gydant vieno mėnesio veikimo paliperidono palmitatu, turi būti nutitruotos dvi paskutinės dozės.

6 lentelė. Paliperidono palmitato dozavimas

Gydymo pradžia – į deltinį raumenį	Palaikomasis gydymas – į deltinį arba į sėdmens raumenį
1-q dieną 150 mg	36-tą dieną po 2-os pradinės dozės 50–150 mg pagal kliniką
8-q dieną 100 mg	

7 lentelė. Geriamojo risperidono, pailginto atpalaidavimo *Rispolept Consta* ir paliperidono palmitato (*Xeplion*) ekvivalentinės dozės

Geriamasis risperidonas	<i>Rispolept Consta</i>	Paliperidono palmitatas (<i>Xeplion</i>)
2 mg	25 mg	50 mg
3 mg	37,5 mg	75 mg
4 mg	50 mg	100 mg
6 mg	75 mg	150 mg

Paliperidono palmitato *Xeplion* ir *Trevicta* ekvivalentinės dozės:

50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Olanzapinum pamoatum (ZypAdhera). 2009 m. EMEA patvirtino šį vaistą šizofrenijos palaikomajai terapijai. Ūmi ligos fazė turi būti stabilizuota geriamuoju olanzapinu. *ZypAdhera* – olanzapinas, sujungtas su pamoato rūgštimi, gauta druska palaiko lėtą olanzapino išsiskyrimą iki 4 savaitių. Švirkščiamas kas 2 arba 4 savaites į raumenis. Gaminami milteliai buteliukais ir tirpiklis ilgo atpalaidavimo suspensijai ruošti. Buteliuke yra olanzapino pamoato monohidrato, atitinkančio 210 mg, 300 mg arba 405 mg olanzapino. Sušvirkštus *ZypAdhera* geriamąjį olanzapiną galima nutraukti.

Olanzapino pamoato ir geriamojo olanzapino palyginamosios dozės

Geriamasis olanzapinas	<i>ZypAdhera</i> kas 2 savaites	<i>ZypAdhera</i> kas 4 savaites
10 mg	150 mg	300 mg
15 mg	210 mg	405 mg
20 mg	300 mg	–

Svarbu tinkamai ir atsakingai sušvirkšti. Prieš injekuojant būtina patraukti stūmoklį ir įsitikinti, ar nepasirodė kraujo švirkšte; jei pataikoma į kraujagyslę, dėl didelės olanzapino dozės kraujyje gali ištikti *poinjekcinis sindromas*. Ši pavojinga būseną gali pasireikšti dideliu slopinimu, delyrine būseną (sumišimas, dezorientacija, sujaudinimas) ar net koma. Sušvirkštus *ZypAdhera* būtina pacientą stebėti 3 val., nes daugumą poinjekcinis sindromas ištinka pirmą valandą, 20 proc. – iki 3 val.

Aripiprazolum pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija – Abilify Maintena. Pusinio eliminavimo trukmė – 46,5 dienos, vaisto didžiausia koncentracija kraujo plazmoje – 4–7-tą dienomis, stabili koncentracija – po keturių injekcijų. Metabolizuoja CYP3A4; CYP2D6 izofermentai. Tiekiamą po 400 mg miltelių flakonėliais, tirpiklis suspensijai ruošti. Prieš skiriant *Abilify Maintena* turi būti stabilizuota psichikos būseną geriamuoju aripiprazolu 10–30 mg per parą. Pirmą kartą sušvirkštus pailginto atpalaidavimo aripiprazolo dar reikia dvi savaites tęsti geriamąjį aripiprazolą 10–20 mg per parą. Stebimos nepageidaujamos reakcijos: akatizija – 7,9 proc., nemiga – 5,8 proc., skausmingumas injekcijos srityje – 5,1 proc. atvejų.

Vaistų sąveika. Dalis ligonių yra atsparūs gydymui antipsichoziniams vaistams, deja, tarp sergančiųjų šizofrenija tokių yra 30–60 proc. Tai vadinamasis rezistentiškumas gydymui. Tokiais atvejais tenka skirti du anti-psichotikus, kartais dar pridėdant antidepresantų ar benzodiazepinų, taigi iškyla vaistų sąveikos problema. Reikia nepamiršti, kad vieni žmonės yra greiti ar net ypač greiti metabolizatoriai, kiti – lėti, todėl atsakas į vaistą bus skirtingas, pavyzdžiui, asmenims, kurių CYP450 fermentų sistemos aktyvumas yra sumažėjęs, įprastinės terapinės vaistų dozės gali sukelti nepageidaujamų reakcijų. Jei skirsime vaistus, kurie metabolizuojami vienoje CYP450 sistemoje, vyks konkurencija ir sustiprės vieno ar kito vaisto koncentracija kraujo plazmoje, dėl ko gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų. Jei skirsime vaistą, kurį metabolizuoja, pavyzdžiui, CYP1A2 (klozapinas, olanzapinas), ir kartu antidepresantą fluvoksaminą, kuris slopina CYP1A2, tikėtinas toksinis poveikis, pasireiškiantis deliriniu sąmonės sutrikimu. 8 lentelėje pateikiami CYP450 fermentai, kurie metabolizuoja dažniausiai vartojamus neuroleptikus.

8 lentelė. Citochromų P450 izofermentai ir jų metabolizuojami vaistai

Vaistas	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4	CYP2C19
<i>Haloperidolum</i>		x	x	
<i>Clozapinum</i>	x	x	x	
<i>Risperidonum</i>		x		
<i>Olanzapinum</i>	x	x	x	x
<i>Quetiapinum</i>			x	
<i>Ziprasidonum</i>			x	
<i>Aripiprazolum</i>		x	x	
<i>Paliperidonum</i> nemetabolizuojamas				

3

ANTIPSICHOZINIŲ VAISTŲ NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

Vaistų reikšmė psichiatrijoje nekelia abejonių, bet iškyla ir jų nepageidaujamo poveikio problema. Reikia pripažinti, kad kartais būna keblu įvertinti, pavyzdžiui, akatizija gali imituoti psichozės paaštrėjimą, kai kurie šalutiniai reiškiniai – neurologinius sutrikimus, dar daugiau – gali ištikti tokios sunkios komplikacijos, kaip širdies aritmijos, piktybinis neuroleptinis sindromas. Gydant neuroleptikais reikia nepamiršti medicininio budrumo.

Neuroleptikų sukeliama motoriniai nepageidaujami reiškiniai

Ūminiai, atsirandantys pradėjus gydyti ekstrapiramidiniai simptomai (EPS):

1. Ūminės distonijos – staigus, nevalingas raumenų susitraukimas:

- tortikolis;
- opistotonusas;
- torzioninė distonija;

- okulogirinė krizė;
- blefarospazmas;
- oromandibulinė distonija;
- rijimo distonija;
- laringinė distonija;
- galūnių raumenų įvairios distonijos ir kt.

Labai pavojinga rijimo distonija, staigi kramtomųjų, kvėpavimo takų raumenų distonija su priverstiniu liežuvio išsikišimu, balso stygų kontrakcija su kvėpavimo sutrikimu, asfiksija. Tokiais atvejais reikalinga skubi pagalba sušvirksčiant į veną ar į raumenis anticholinerginio vaisto biperideno, o jo nesant – benzodiazepinų preparato.

Gydymas anticholinerginiais vaistais, benzodiazepiniais. Prevencija – vaistų, kurie sukelia mažiau EPS, pasirinkimas.

2. Akatizija:

- poreikis judėti, nenustygimas su nerimu;
- trepsėjimas;
- akairija;
- nemiga;
- tachikardija ir kt.

Gydymas beta adrenoblokatoriais, pavyzdžiui, propranololas 20–60 mg per parą, benzodiazepiniais, anticholinerginiais vaistais; jei galima – sumažinti antipsichotikų dozę.

Vėlyvieji ekstrapiramidiniai šalutiniai reiškiniai. Atsiranda po ilgesnio gydymo, po kelių mėnesių, kartais ir anksčiau. Juos kur kas dažniau sukelia pirmos kartos neuroleptikai.

1. Parkinsonizmas:

- raumenų tonuso padidėjimas – rigidiškumas;
- bradikinezija;
- tremoras;

- veido hipomimija / amimija;
- mikrografija;
- sialorėja ir kt.

Gydymas anticholinerginiais vaistais; prevencija – peržiūrėti vaistų dozavimą.

2. Vėlyvoji diskinezija.

Tai nuolatiniai nevalingi, rotaciniai, choreoatetoidiniai skruosto, liežuvio, kramtomųjų raumenų, liemens, galūnių judesiai. Vėlyvoji diskinezija yra sunkiausia iš motorinių nepageidaujamų reiškinių, sukianti fizinę negalią, jos gydymas mažai veiksmingas. Tokiais atvejais nevalingai kaišiojamas liežuvis, stebimi kramtomųjų raumenų malaimieji judesiai, čepsima lūpomis, liemuo lenkiasi į vieną pusę, būdingi rangymosi, sukimo ir kiti įvairūs judesiai. Dažniausiai sukelia pirmos kartos antipsichotikai.

Gydymas – nutraukti antipsichotikus arba keisti kitu vaistu, pasižyminčiu mažesne rizika sukelti EPS. Pagrindinis vaistas – *Clozapinum* (jei dėl kitų priežasčių jo skirti negalima, tai *Olanzapinum*, *Quetiapinum*). Būklę kiek palengvina benzodiazepinai (pvz., klonazepamas), o **anticholinerginiai vaistai neveiksmingi, netgi gali pabloginti būseną**. Svarstytinas gydymas tetrabenazinu 25–200 mg per parą (deja, jis brangus ir nekompensojamas).

3. Piktybinis neuroleptinis sindromas (PNS).

PNS yra idiosinkrazinė organizmo reakcija į neuroleptiką, antipsichotikų sukelta komplikacija, sunki, gyvybei pavojinga būklė. Nors ištinca retai (apie 3 proc. atvejų), tačiau beveik visada iškyla diagnostikos ir gydymo problemų. Klinika: raumenų rigidiškumas, tremoras, dizartrijs, rijimo sutrikimas, aukšta temperatūra, gausus prakaitavimas, tachikardija, seilėtekis, padidėjęs arba kintantis kraujospūdis, stuporas, mutizmas, sąmonės sutrikimas nuo sumišimo iki komos. Vystosi rbdomiolizė, didėja kreatinofosfokinazės kiekis, vystosi ūminis širdies, inkstų nepakankamumas, iš-

tinka mirtis. Sunkiausia diferencinė diagnostika yra tarp PNS ir piktybinės (letalinės) katatonijos.

Gydymas:

- nedelsiant nutraukti antipsichotikus;
- dopamino agonistai (centrinei dopaminerginei dėl stiprios neuroleptikų D2 receptorių blokados būklei sumažinti), pavyzdžiui, amantadinas, bromkriptinas;
- dantrolenas (miorelaksantas);
- simptominis gydymas;
- svarbiausias, gyvybę gelbstintis gydymas – elektros impulsų terapija. Gydyti reikia Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje.

Medikamentai ekstrapiramidiniams motoriniams sutrikimams šalinti

Skiriami M-cholinoreceptorių antagonistai, pasižymintys centriniu anti-cholinerginiu poveikiu. Iki šiol klinikinėje praktikoje vartojamas pirmasis šios grupės medikamentas, susintetintas 1949 m., *Trihexyphenidylum*.

Anticholinerginiai (antiparkinsoniniai) vaistai

Antimuskarininiai	Dozavimas
<i>Trihexyphenidylum</i>	2–12 mg
<i>Biperidenum</i>	2–8 mg
<i>Benztropinum</i>	1–8 mg
Antihistamininiai	
<i>Diphenhydraminum</i>	50–400 mg
Dopamino agonistai	
<i>Amantadinum</i>	100–400 mg

Reikia pažymėti, kad anticholinerginiai vaistai turi būti skiriami pagrįstai, kai būtina EPS kontrolė. Jie sumažina antipsichotikų poveikį, turi euforizuojamąjį poveikį, skiriant didesnėmis dozėmis gali ištikti delirinis sąmonės sutrikimas, didėja rizika vėlyvajai diskinezijai išsivystyti. **Negaliama skirti sergant uždarą kampo glaukoma.** Jų nepageidaujami poveikiai: akomodacijos sutrikimai, burnos džiūvimas, obstitacijos, tachikardija, šlapimo susilaikymas, paralytinis žarnų nepraeinamumas.

Kitos antipsichotikų sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Dėl H1 receptorių blokados – sedacija, svorio didėjimas, svaigimas.

Dėl adrenerginių alfa-1 receptorių blokados – hipotenzija.

Dėl M1 muskarininių receptorių blokados – kognityvinių funkcijų pablogėjimas, burnos džiūvimas, obstitacijos, tachikardija, akomodacijos sutrikimas, šlapimo susilaikymas.

5-HT_{2C} receptorių antagonizmas susijęs su metabolinio sindromo vystymusi.

Hematologiniai:

- leukopenija;
- leukocitozė;
- agranulocitozė;
- eozinofilija;
- trombocitopenija.

QT intervalo EKG pailgėjimas ir staigios mirtys nuo piktybinės ventrikulinės aritmijos.

Pailgėjęs QTc, kai vyrams yra > 450 ms, moterims – > 470 ms.

QT pailgėjimo rizika vartojant antipsichotikus

Didelė rizika – *Thioridazinum, Haloperidolum* > 2 mg į veną.

Vidutinė rizika – *Ziprasidonum, Quetiapinum, Haloperidolum* (geriamasis).

9 lentelė. Pirmos ir antros kartos antipsichotikų nepageidaujamų reakcijų profilis (11)

Šalutinis poveikis	Haloperidolum	Amisulpridum	Aripirazolum	Clozapinum	Olanzapinum	Quetiapinum	Paliperidonum	Risperidonum	Sertindolum	Ziprasidonum
EPS	+++	0/+	+	0	0/+	0/+	0/++	0/++	0(+)	0(+)
Vėlyvoji diskinezija	+++	(+)	?	0	(+)	?	(+)	(+)	(+)	?
Svorio didėjimas	(+)	+	+	+++	+++	++	++	++	++	0(+)
Dislipidemija	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
Gliukozės apykaitos sutrikimas	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
QTc pailgėjimas	(+)	(+)	0?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
Ortostatinė hipotenzija	+	0	+	+++	(+)	++	(+)	(+)	(+)	+
Hiperprolaktinemija	+++	+++	0	0	(+)	(+)	++	++	(+)	(+)
Sedacija	+++	0/+	0	+++	+/++	++	+	+	(+)	0(+)
PNS	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Agranulocitozė	0	0	0	+	0	0	0	0	0(+)	0

0 – nėra rizikos; (+) – atsitiktinai, kartais pasitaiko, prilygsta placebui; + – švelnūs, < 1 %; ++ – kartais, < 10 %; +++ – dažnai, > 10 %; ? – nevertintina dėl tyrimų trūkumo.

Maža rizika – *Aripiprazolum, Asenapinum, Clozapinum, Iloperidolum, Olanzapinum, Paliperidonum, Risperidonum.*

Labai maža – *Lurazidonum.*

Psichofarmakoterapijos principai:

1. Tikslī diagnostika, psichopatologinė ir klinikinė analizė.
2. Ligos stadijos įvertinimas, ar tai ligos prodromas, ar manifestacija, ar lėtinės ligos paūmėjimas.
3. Ligos eigos, dinamikos dėsningumų įvertinimas turi reikšmės konkretaus vaisto pasirinkimui.
4. Terapinei strategijai svarbus vaisto saugumas, somatinių sutrikimų įvertinimas.

Antidepressantai yra timoanaleptikai (gr. *thymos* – nuotaika) – psichotropiniai vaistai depresijoms gydyti. Jais gydomi ir fobiniai nerimo, obsesiniai kompulsiniai, valgymo, potrauminio streso, somatoforminiai sutrikimai, organinės kilmės depresijos (poinšultinė depresija, sergant epilepsija ir kt.).

Endogeninė depresija yra dažnas, pasikartojantis, lėtinis susirgimas, sukeliantis negalią, didinantis savižudybės riziką.

Farmakodinamika. Sudėtinga, daugialypė ir nėra visiškai aiški, nuo biogeninių monoaminų deficito hipotezės (J. Schildkraut, 1965; A. Coppen, 1968) iki šiuolaikinių teorijų. Antidepressantai veikia CNS neurotransmiterių apykaitą, pirmiausia serotonino, noradrenalino, rečiau dopamino (depresijų metu stebimas jų trūkumas), pagerina jų neuroninę transmisiją. Tai vyksta keliais būdais:

1. Tiesiogiai blokuoja atgalinį serotonino ir / arba noradrenalino įsiurbimą (*reuptake*) į presinapsinį neuroną (TCA, SSRI, SNRI).
2. Slopina fermento MAO (monoaminooksidazės), kuri suardo dalį

reabsorbuoto neurotransmiterio, aktyvumą presinapsėje (MAO inhibitoriai).

3. Presinapsinių receptorių, kurie reguluoja neurotransmiterio išsiskyrimą į sinapsės plyšį, antagonizmas (*Mirtazapinum* ir kt.).

Neurotransmiterių (NT) trūkumas sukelia ir receptorių sistemos sutrikimus. NT trūkumui kompensuoti padidėja receptorių skaičius ir jų jautrumas, tai vadinamasis „*up-regulation*“ mechanizmas. Gydant antidepresantais ir padidėjus NT koncentracijai, iš lėto nujautrinami vadinamieji „žalingi“ receptoriai, mažėja jų skaičius – „*receptor down-regulation*“. Šis mechanizmas pasireiškia gydant antidepresantais po 2–4 savaitių. Per pirmas dvi savaites antidepresantai gali suaktyvinti presinapsinius, stabdančius NT išsiskyrimą į sinapsę, autoreceptorius (5-H1A, somatodendritinius), kliniškai gali netgi paaštrėti depresinė simptomatika, sustiprėti suicidinės mintys ar net nusižudyti. Todėl skiriant kai kuriuos antidepresantus pirmas dvi savaites rekomenduojama pridėti benzodiazepinų, rūpestingai stebėti būseną.

Antidepresantai ne tik keičia NT koncentraciją sinapsės plyšyje, bet aktyvuoja ir neuroninę signalų transdukciją, intrabranduolinę genų ekspresiją, veikia vezikulinius baltymus, NT sekreciją, turi tiesioginį poveikį antriniam (pvz., cAMP), tretiniam (pvz., CREB) nešikliams, sustiprina kortikosteroidinių receptorių funkciją, sąveikauja su glutamato receptoriais, skatina neurogenę.

Kliniškai sunku nustatyti trūkstamą neurotransmiterį, juolab kad, pagal koneurotrasmisijos hipotezę, neuronai turi daug ryšių su savo kaimynais ir sąveikauja su daugeliu kitų skirtingų neurotransmiterių. Dar daugiau, manoma, kad sinapsinėje vezikulėje yra ne vienas, o keli neurotransmiteriai.

Efektivumas. Depresijų gydymas išlieka aktuali ir sudėtinga problema. Bent vieną depresijos epizodą patiria 17–20 proc. žmonių (12). Antidepresantų veiksmingumas vertinamas apie 60 proc. Didelis naujausių antidepresantų pasirinkimas gerą remisiją padeda pasiekti tik 30 proc. pa-

cientų, trečdaliui nebūna atsako į skiriamą antidepresantą. Du trečdalius gydomų pacientų vargina rezidiniai depresiniai simptomai, kurie yra didžiosios depresijos atkryčio rizikos faktoriai.

Pagrindiniai terapijos principai

1. *Ūmios fazės gydymas.* Gydoma adekvačiomis dozėmis pagal kliniką siekiant terapinio efekto – kliniškai reikšmingo būsenos pagerėjimo (HAM-D, MADRS skalių įvertinimas – ≥ 50 proc.). Jeigu ūmioje fazėje pasiektas terapinis veiksmingumas yra tik depresinės simptomatikos sumažėjimas iki subsindrominio lygio, tai vadinama daline remisija (atoslūgiu). Jeigu visiškai išnyksta depresijos simptomai, ligonio funkcionavimas atkuriamas iki premorbidinio lygio, – visiška remisija, o jeigu 6 mėnesius depresijos simptomai nesikartoja, pacientas laikomas pasveikusiu nuo šio depresijos epizodo.

2. *Palaikomoji terapija (stabilizacijos fazė).* Nors kliniškai depresinė simptomatika gali būti reikšmingai sumažėjusi, bet biologiniai pakitimai smegenyse dar išlieka ir reikia tęsti gydymą siekiant geros remisijos. Trukmė gali būti įvairi, priklauso nuo ligos eigos. Gausėja užsitęsusių, atsparių gydymui depresijų.

3. *Palaikomoji ir profilaktinė terapija taikoma:*

- jeigu anamnezėje yra buvę trys ir daugiau depresijos epizodų;
- jeigu anamnezėje yra buvę du sunkūs depresijos epizodai su didele suicido rizika ar parasuicidu per pastaruosius trejus metus;
- ankstyva pirmojo epizodo pradžia (iki 20 m.);
- jeigu anamnezėje paminėta dvipolė ar rekurentinė depresija.

Klasifikacija. Antidepresantai klasifikuojami įvairiai. Pateiksime dažniausiai naudojamas klasifikacijas.

I. Antidepresantų klasifikacija pagal struktūrą ir farmakologinį poveikį

TCA – tricikliai antidepresantai

Tetracikliai / heterocikliai antidepresantai
MAOI – monoamino oksidazės inhibitoriai
SSRI – selektyvios serotonino reabsorbcijos inhibitoriai
NRI – selektyvios norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai
SNRI – selektyvios serotonino ir norepinefrino inhibitoriai
NDRI – norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitoriai
SARI – serotonino receptorių antagonistai ir serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

NaSSA – noradrenerginio ir specifinio serotonineriginio poveikio antidepresantai (*via alfa2 antagonism*)

Melatonineriginų receptorių agonistas ir 5-HT_{2C} receptorių antagonistas

Multimodaliniai (daugiafunkciai)

II. Antidepresantų klasifikacija

Reabsorbcijos inhibitoriai

1. I kartos TCA – *Imipraminum*, *Amitriptylinum* ir kt.

– NA selektyvūs – *Desipraminum* ir kt.

– SE selektyvūs – *Clomipraminum* ir kt.

II kartos TCA – *Loferaminum*.

2. SSRI

3. SNRI

4. NDRI

5. NRI

Receptorių blokatoriai

1. Alfa receptorių blokatoriai:

I kartos alfa receptorių blokatoriai – *Mianserinum*.

II kartos alfa receptorių blokatoriai – *Mirtazapinum*.

2. 5-HT blokatoriai:

I kartos – *Trazodonum*.

II kartos – *Nefazodonum*.

Skirtingi veikimo būdai, o terapinis poveikis panašus!

10 lentelė. Naujausia antidepresantų klasifikacija, neuromokslais grindžiama psichotropinių vaistų nomenklaturā (7)

Ankstesnė klasifikacija	Naujoji klasifikacija (farmakologinė)		Vaistas
	Neuromediatorius	Veikimo būdas	
(TCA)	Norepinefrinas	Reabsorbcijos inhibitorius (NET)	<i>Desipraminum</i>
	Norepinefrinas, serotoninas	Reabsorbcijos inhibitoriai (NET ir SERT)	<i>Protriptylinum, Loferaminum, Amoxepinum, Nortriptylinum</i>
	Serotoninas, norepinefrinas	Reabsorbcijos inhibitoriai (SERT ir NET)	<i>Imipraminum, Dosulepinum</i>
	Serotoninas	Reabsorbcijos inhibitorius (SERT)	<i>Clomipraminum</i>
	Serotoninas, norepinefrinas	MM; reabsorbcijos inhibitorius (SERT ir NET); 5-HT ₂ receptorių antagonistas	<i>Amitriptylinum</i>
	Norepinefrinas, serotoninas	MM; reabsorbcijos inhibitorius (NET ir SERT); 5-HT ₂ receptorių antagonistas	<i>Doxepinum</i>
	Serotoninas, dopaminas	Receptorių antagonistas (5-HT ₂ ir D ₂)	<i>Trimipraminum</i>

(MAOI)	Serotoninas, norepinefrinas, dopaminas	Enzimų inhibitoriai (MAO-A ir B)	<i>Isocarboxazidum,</i> <i>Phenelzinum</i>
		Grįžtamojo poveikio enzimų inhibitorius (MAO-A)	<i>Moclobemidum</i>
		MM; enzimų inhibitorius (MAO-A ir MAO-B)	<i>Selegelinum</i>
(SSRI)	Serotoninas	Reabsorbcijos inhibitoriai (SERT)	<i>Citalopramum,</i> <i>Escitalopramum,</i> <i>Fluoxetinum,</i> <i>Fluvoxaminum,</i> <i>Paroxetinum,</i> <i>Sertralinum</i>
(SNRI)	Serotoninas, norepinefrinas	Reabsorbcijos inhibitoriai (SERT ir NET)	<i>Venlafaxinum,</i> <i>Duloxetineum</i>
	Norepinefrinas, serotoninas	Reabsorbcijos inhibitorius (NET ir SERT)	<i>Milnacipranum</i>

NET – norepinefrino transporteris (nešiklis); SERT – sertralino nešiklis; MM – multimodaliniai.

Antidepresanto pasirinkimo kriterijai:

- Geras ankstesnis paciento atsakas į tam tikrą antidepresantą.
- Ar reikalinga papildoma sedacija?
- Nepageidaujamų reakcijų, kontraindikacijų įvertinimas.
- Sąveika.
- Depresinių simptomų **klinikinis psichopatologinis įvertinimas, tiksli diagnostika.**
- Saugumas, toleravimas, veiksmingumas, dozavimo paprastumas.

Prieš pradėdant gydyti reikia įvertinti ir somatinę būseną, atlikti automatizuotus kraujo, šlapimo tyrimus, iširti kepenų fermentų aktyvumą, gliukozės koncentraciją ir kt. pagal kliniką.

Sėkmingo gydymo kriterijai:

- Vaistą skirti optimaliomis dozėmis ir adekvačią trukmę.
- Išsamiai išaiškinti terapijos tikslus, vaisto poveikį, nepageidaujamas reakcijas.
- Sudaryti gydymo planą.
- Pateikti paprastas, aiškias instrukcijas pacientui.
- Užtikrinti gydymo kontrolę.

11 lentelė. Antidepresantų dozavimas

Antidepresantų klasės	Vaistas	Minimali dozė, mg/d.	Maksimali dozė, mg/d.
Tricikliai antidepresantai	<i>Amitriptylinum</i>	25	300
	<i>Imipraminum</i>	25	350
	<i>Clomipraminum</i>	25	250
	<i>Doxepinum</i>	25	300
Kiti, kitur neklasifikuoti	<i>Tianeptinum</i>	37,5	37,5
Tetracikliai / heterocikliai	<i>Maprotilinum</i>	25	300
	<i>Mianserinum</i>	30	60
MAOI: I kartos, negrįžtamojo poveikio	<i>Phenelzinum</i>	30	90
	<i>Nialamidum</i>	50	350
	<i>Isocarboxazidum</i>	40	60
II kartos, grįžtamojo poveikio	<i>Moclobemidum</i>	300	600

SSRI	<i>Fluoxetinum</i>	20	80
	<i>Paroxetinum</i>	20	60
	<i>Sertralinum</i>	50	200
	<i>Fluvoxaminum</i>	50	300
	<i>Citalopramum</i>	20	60
	<i>Escitalopramum</i>	10	20
NARI	<i>Reboxetinum</i>	4	10
SNRI	<i>Venlafaxinum</i>	37,5	375
	<i>Duloxetine</i>	60	120
SARI	<i>Trazodonum</i>	150	600
NaSSA	<i>Mirtazapinum</i>	15	60
NDRI	<i>Bupropionum</i>	75	450
Melatonino receptorių agonistas ir 5-HT _{2C} antagonistas	<i>Agomelatinum</i>	25	50
Multimodaliniai	<i>Vortioxetinum</i>	5	20

Tricikliai antidepresantai

Tricikliai antidepresantai (TCA) terapiniu veiksmingumu nenusileidžia naujausiems antidepresantams, tačiau sukelia daugiau nepageidaujamų reakcijų. Dėl šios priežasties jie jau retai skiriami. Vis dėlto nederėtų jų pamiršti, nes sunkioms depresijoms gydyti jie gali būti **pakankamai veiksmingi, ypač toms depresijoms, kurios atsparios gydymui**. TCA farmakodinamika – serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos slopinimas. *Imipraminum* – pirmasis antidepresantas, kurį ištyrė šveicarų mokslininkas **R. Kuhnas** (1912–2005) ir **1957 m.** paskelbė mokslinį darbą apie depresijų gydymą imipraminu (13). TCA turi timoleptinį, anksiolitinį, aktyvinamąjį, sedacinį poveikį. Vieni turi reikšmingesnę sedacinį poveikį, pavyzdžiui, amitriptilinas, doksepinas, kiti – aktyvinamąjį, energizuojamąjį. Įvertinus

psichopatologinę depresijos struktūrą, galima tinkamai parinkti reikiamą TCA, pavyzdžiui, nerimastingą depresiją rekomenduotina gydyti amitriptilinu, doksepinu, kurie pasižymi anksiolitiniu, sedaciniu, miegą gerinančiu poveikiu. TCA pusinio eliminavimo trukmė – 10–25 val., o kai kurių – apie 36 val. Be depresijos gydymo, pavyzdžiui, amitriptilinas yra veiksmingas gydyti neuropatinius skausmus, fibromialgiją, nerimą, nemigą.

12 lentelė. Triciklių antidepresantų klinikinis poveikis

Antidepresantas	Antidepresinis	Anksiolitinis	Sedacinis	Aktyvinamasis
<i>Amitriptylinum</i>	++++	++	+++	0
<i>Doxepinum</i>	+++	++	++	0
<i>Clomipraminum</i>	+++	0	0	+
<i>Desipraminum</i>	+++	0	0	+
<i>Imipraminum</i>	+++	0	0	+
<i>Nortriptylinum</i>	+++	+	0	++

+ lengvas; ++ vidutinis; +++ stiprus; ++++ labai stiprus.

Nepageidaujamos reakcijos. TCA dažniau ir stipriau negu kitų klasių antidepresantai sukelia anticholinerginius poveikius (burnos džiūvimą, obstipacijas, neryškų matymą), negalima skirti sergant glaukoma. Dėl alfa-1 adrenerginio poveikio gali pasireikšti ortostatinė hipotenzija, galvos svaigimas, dėl antihistamininio – sedacija, svorio didėjimas ir kt. Pažymėtinas poveikis QTc intervalo pailgėjimui EKG, dėl ko **galimos širdies aritmijos**, todėl visada prieš skiriant šiuos vaistus reikia įvertinti EKG, somatinę būseną. Visi TCA turi didesnę riziką atsirasti traukuliams.

Šiame skirsnyje pristatome *tianeptiną*, kuris savo farmakodinamika išsiskiria iš visų klasifikacijoje nurodytų antidepresantų klasių. Jis, skirtingai nuo kitų, ne slopina, o *stimuliuoja serotonino reabsorbciją į presinapsę, tai yra serotonino išsiurbimo skatintojas*. Pagal cheminę sandarą tai vieno ciklo modifikuotas TCA, bet skiriasi klinikiniu poveikiu. Susintetintas 1980 m., jis šalina nerimą be sedacijos, pagerina kognityvines funkcijas, skatina neurogenezę. Neveikia gliukozės apykaitos sergant cukriniu diabetu, taip pat neveikia kraujo rodiklių net esant hematologiniams pakitimams, neturi prokonvulsinio poveikio, galima skirti sergant glaukoma. Šiuo vaistu įprastai gydomi psichosomatiniai sutrikimai, somatogeninės, organinės kilmės depresijos. Pusinio eliminavimo trukmė – 2,5 val., todėl reikia gerti 3 kartus per parą. PD – 37,5 mg. Nemetabolizuoja CYP 450 fermentai.

Tetracikliai / heterocikliai antidepresantai

Tai mono-, bi-, tetracikliai dariniai. Paminėtina *Maprotilinum*, tetraciklės struktūros antidepresantas, savo psichotropiniu poveikiu panašus į amitriptiliną, tačiau kiek silpnesnio timoleptinio poveikio. *Mianserinum* – irgi tetraciklės struktūros, klinikinėje praktikoje naudojamas nuo 1975 m. Jo klinikinis poveikis irgi panašus į amitriptilino, bet sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių, gerai pakeliamas, tinkamas vyresnio amžiaus žmonėms, somatogeninėms, organinės kilmės depresijoms gydyti. Galima skirti vieną kartą nakčiai.

MAOI – monoaminooksidazės inhibitoriai

Atsiradimo istorija. Iproniazidu buvo gydoma tuberkuliozė. J. A. Smith 1952 m. pastebėjo, kad esant depresijai padidėja ligonių apetitas, pagerėja nuotaika. N. S. Kline'as iš Kolumbijos universiteto (JAV) 1957 m. publikavo

darbą apie iproniazido antidepresinį poveikį. Vėliau sužinota, kad tai yra MAOI. Lietuvoje jau daug metų neturime šios grupės vaistų, bet jie nėra visai praradę reikšmės gydant depresijas, tik skiriami retai.

MAOI skirstomi į dvi grupes:

1. Negrįžtamojo (angl. *irreversible*) poveikio klasikiniai MAOI – *Phenelzinum*, *Tranlycyprominum*, *Isocarboxazidum* ir kt.
2. Grįžtamojo (angl. *reversible*) poveikio naujos kartos MAOI – *Moclobemidum* ir kt.

MAO fermentas yra A ir B tipų:

- A tipas metabolizuoja daugiausia serotoniną ir noradrenaliną;
- B tipas – dopaminą;
- A ir B tipai stipriai metabolizuoja biogeninį aminą tiraminą.

Neselektyvūs, negrįžtamojo poveikio MAOI stipriai veikia abu monoamino oksidazės tipus, todėl nėra kam metabolizuoti su maistu gaunamo simpatikomimetinio baltymo tiramino, kurio gausu fermentiniuose sūriuose, grietinėje, pupelėse, rūkytuose mėsos produktuose, šokolade ir kt. Dėl to atsiranda tokių nepageidaujamų reakcijų, kaip galvos, krūtinės skausmai, kolapsai, hipertoninės krizės, traukuliai, koma, net gali ištikti mirtis. Skiriant pirmos kartos MAOI, pacientui reikia laikytis dietos, o MAO aktyvumas atkuriamas tik po savaitės ar vėliau. Norint po negrįžtamojo poveikio MAOI skirti kitą antidepresantą, reikia laukti dvi savaites. Negrįžtamojo poveikio MAOI gali gydyti tik patyręs specialistas.

Naujos kartos MAOI, vadinami grįžtamojo poveikio vaistais, smegenyse slopina tik fermento MAO A tipą ir tik 12–16 val., o fermento aktyvumas atkuriamas po 24 val., – tai kur kas saugesni vaistai.

MAOI nėra pirmo pasirinkimo antidepresantai. Rekomenduojami rezistentiškoms, atipinėms (su hipersomnija, hiperfagija, vangumu, apatija) depresijoms, sunkiems, refrakteriniams panikos sutrikimams, socialinėms fobijoms gydyti.

SSRI – selektyvios serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

Tai dažniausiai išrašomi antidepresantai.

Bendra charakteristika:

- skiriasi chemine struktūra;
- neturi sedacinio poveikio;
- neturi anticholinerginio poveikio;
- nestiprūs šalutiniai reiškiniai;
- terapinis poveikis panašus į TCA;
- paprastesnis dozavimas;
- dažniausiai palaikomoji dozė kaip pradinė;
- saugūs.

Patvirtinti šie SSRI:

- *Fluvoxaminum* 1983 m.;
- *Fluoxetinum* 1988 m.;
- *Citalopramum* 1988 m.;
- *Sertralinum* 1990 m.;
- *Paroxetinum* 1991 m.;
- *Escitalopramum* 2000 m.

SSRI farmakodinamikos ypatumai

Pirmoje gydymo fazėje serotonino padaugėja tik presinapsėje, o presinapsinių 5-HT_{1A} autoreptorių ir serotoniną pernešančio baltymo slopinimas yra dar nepakankamas. Be to, po pirmųjų SSRI dozių dargi sudirginami presinapsiniai 5-HT_{1A} autoreptoriai ir serotonino išsiskyrimas į sinapsės plyšį netgi gali sumažėti. Taigi, gydymo pradžioje sustiprėja ne-

rimas („jitteriness“ sindromas) 25–50 proc. atvejų ir **gali padidėti suicido rizika, net po vienos dozės**. Todėl pirmas 2–3 savaites reikia papildomai skirti benzodiazepinų. Nerimą gali sumažinti ir propranololas. Po 2–4 savaičių jau reiškiasi terapinis poveikis – presinapsiniai 5-HT_{1A} receptoriai pakankamai blokuojami ir nujautrinami, suaktyvėja posinapsiniai 5-HT_{1A} receptoriai, kurie absorbuoja išsiskyrusį serotoniną į posinapsines struktūras.

Terapines SSRI dozes žr. 11 lentelėje (p. 49).

13 lentelė. SSRI farmakokinetika

Antidepresantas	Pusinio eliminavimo trukmė (val.)	Metabolizuojantys CYP fermentai
<i>Fluoxetinum</i>	48–72	CYP2D6; CYP2C19; CYP2C9;
Metabolito <i>norfluoxetinum</i>	2 savaitės	CYP3A4
<i>Fluvoxaminum</i>	15,6	CYP2D6; CYP1A2
<i>Citalopramum</i>	33–35	CYP2D6
<i>Sertralinum</i>	22–36	CYP2C19; CYP3A/4
<i>Paroxetinum</i>	21	CYP2D6
<i>Escitalopramum</i>	27–32	Nereikšminga

14 lentelė. SSRI CYP 450 izofermentų slopintojai (inhibitoriai)

Antidepresantas	1A2	2D6	2C19	3A4
Citalopramum			(+)	
Fluoxetinum		+++	+	+
Fluvoxaminum	+++			+++
Paroxetinum		+++		
Sertralinum		+	(+)	

(+) labai nežymiai; + nežymiai; ++ saikingai; +++ labai stipriai.

SSRI klinikiniai ypatumai

Fluoxetinum

Privalumai:

- Nervinei bulimijai gydyti;
- Depresijai su psichomotorine retardacija, apatija, adinamija gydyti;
- Hipersomnija;
- Dėl ilgos pusinio eliminavimo trukmės nebūna nutraukimo simptomų.

Trūkumai:

- Nerimas;
- Panika, ažitacija (pradėjus gydyti);
- Insomnija.

Fluvoxaminum

- Anksiolitinis poveikis;
- Nesukelia seksualinės disfunkcijos;

- Dažnesnė sąveika su kitais vaistais;
- Skiriama gerti du kartus per parą.

Citalopramum – selektyviausias, neturi reikšmingesnės sąveikos su kitais vaistais.

Sertralinum – depresijoms su hipersomnija, nuovargiu gydyti, menka sąveika su kitais vaistais.

Paroxetinum

Privalumai: depresijai su nerimu, nemigai gydyti. Trūkumai: dažnesnė sąveika su kitais vaistais, dažniau sukelia seksualinę disfunkciją.

Labiau seduojantys: *Paroxetinum*, *Fluvoxaminum*.

Energizuojantys: *Fluoxetinum*, *Sertralinum*, *Citalopramum*, *Escitalopramum*.

SSRI sukeliamos nepageidaujamos reakcijos

Nors tai ganėtinai saugūs vaistai, bet reikia neprarasti klinikinio budrumo dėl galimų nepageidaujamų reiškinių:

- Sustiprėjęs nerimas, susijaudinimas;
- Nemiga;
- Prakaitavimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmai, seilėtekis, tachikardija;
- Tremoras;
- Akatizija;
- Lytinė disfunkcija.

Antidepresantų nutraukimo simptomai

Simptomai, atsirandantys dėl staigaus antidepresanto nutraukimo, kartais neteisingai traktuojami kaip nepageidaujami reiškiniai ir nepagrįstai keičiamas antidepresantas. Vaisto nutraukimas pablogina depresiją. Nutraukimo simptomų atsiranda kelių dienų laikotarpiu, o kai kada ir po kelių neišgertų dozių. Tai galvos skausmas, svaigimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, tremoras, prakaitavimas, nerimas, ažitacija, nemiga. Vaistą

prieš nutraukiant reikia palaipsniui mažinti, per dvi savaites; informuoti pacientą, kad staiga nenutrauktų.

Serotoninerginis sindromas

Šis sindromas pasitaiko apie 15 proc. atvejų perdozavus SSRI. Tai būna dėl per didelio serotonino lygio, dažniau ištinka, kai paciento CYP450 izofermentų aktyvumas yra lėtas, kai su SSRI skiriama kartu ir kitų serotoninerginių vaistų, kai staiga nutraukiami antidepresantai. Gali atsirasti ir nuo terapinių vaisto dozių. Serotoninerginio sindromo klinika gali būti nuo švelnių simptomų iki gyvybei pavojingos būsenos. Pradiniai simptomai: akatizija, ažitacija, tachikardija, hipertenzija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, toliau progresuojant – nistagmas, raumenų rigidiškumas, hipertermija, sąmonės sutrikimas.

NARI – selektyvios norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

Reboxetinum. Pasižymi selektyviu noradrenalino reabsorbcijos į presinapsę slopinimu. Psichopatologiniai depresijų taikiniai: nuovargis, dėmesio koncentracijos sutrikimai, motyvacijos stoka, psichomotorinė retardacija. Pusinio eliminavimo trukmė – 13 val., PD – du kartus per dieną (4–10 mg). Metabolizuoja CYP450 3A/4, slopina CYP 450 2D6.

SNRI – selektyvios serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

Duloxetineum. Patvirtintas ne tik didžiajai depresijai, generalizuotam nerimo sutrikimui, bet ir diabetinei neuropatijai, fibromialgijai, kai kuriose šalyse – psichogeninės kilmės šlapimo nelaikymui gydyti. Veiksmingas gydant sunkias depresijas, tiek su nerimu, tiek su apatija, retardacija, ypač su somatiniais depresijų sutrikimais, rekomenduojama skirti atsparių gy-

dymui depresijų atvejais. Pusinio eliminavimo trukmė – 12 val., bet smegenyse – gerokai ilgesnė, todėl galima vartoti 1 kartą per parą. Metabolizuoja Cyp450 2D6 ir 1A2, slopina CYP2D6, galbūt kliniškai reikšmingai. PD – 60 mg, retai reikia maksimalios 120 mg/d. Šio vaisto negalima skirti esant uždarąjo kampo glaukomai, nuo didesnių dozių gali padidėti kraujospūdis.

Venlafaxinum. Pasižymi panašiu psichotropiniu poveikiu kaip ir duloksetinas. Skiriant didesnes dozes gali padidėti kraujospūdis, dažniau stebimas nutraukimo sindromas, seksualinė disfunkcija. Pusinio eliminavimo trukmė – 9–13 val., bet yra XR (angl. *extended-release*) forma ir galima skirti vieną kartą per parą. PD – 75–375 mg, bet 375 mg pacientai paprastai sunkiai pakelia. Atkreipiame dėmesį, kad noradrenalino reabsorbciją slopina skiriant dozes > 225 mg/d. Maža sąveika su CYP 450.

NDRI – norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitoriai

Bupropionum. Bupropionas slopina noradrenalino ir dopamino reabsorbciją. Didžiąją depresijai gydyti patvirtintas 1996 m., Lietuvos rinkoje SR (pailginto atpalaidavimo) – nuo 2000 m. Indikuotinas dvipolei depresijai, priklausomybei nuo nikotino, dėmesio deficito ir hiperaktyvumo sindromui gydyti, esant seksualinei disfunkcijai, nervinei bulimijai gydyti. Psichopatologiniai depresijos taikiniai: apatija, anergija, nuovargis, psichinių procesų sulėtėjimas. Dėl dopamino reabsorbcijos slopinimo tinka depresijai gydyti sergant Parkinsono liga, rūpestingai derinant su antiparkinsoniniais vaistais. Svarbu pažymėti, kad esant predispozicijai gali išprovokuoti psichozes, nes jo cheminė formulė yra panaši į amfetamino. Metabolito pusinio eliminavimo trukmė – 20–27 val. Slopina CYP450 2D6. PD – 150–450 mg.

SARI – serotonino 2A receptorių antagonistai ir serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

Tai dvigubo serotoninerginio poveikio antidepresantai, t. y. jie blokuoja 5-HT_{2A} receptorius ir slopina serotonino reabsorbciją į presinapsę. Šiai grupei priklauso trazodonas ir nefazodonas (pastarojo Lietuvoje nebuvo ir nėra).

Trazodonum. Šis antidepresantas pasižymi reikšmingu anksiolitiniu ir miegą gerinančiu poveikiu, tinkamas nemigai gydyti, nesukelia seksualinės disfunkcijos. Rekomenduotinas skirti alkoholio, psichoaktyviųjų medžiagų sukeltiems nutraukimo simptomams šalinti. Blokuodamas 5-HT_{2A} receptorius, netiesiogiai stimuliuoja posinapsinius 5-HT_{1A} receptorius. Trazodono dozės 50–150 mg blokuoja tik 5-HT_{2A} receptorius ir tai reiškiasi anksiolitiniu bei hipnotiniu poveikiu, o nuo 150 mg – ir serotonino reabsorbciją. Neveikia anticholinerginių, histamininių receptorių, todėl galima skirti sergant glaukoma, esant prostatos adenomos hipertrofijai. Veiksmingas nemigai gydyti – sutrumpina I miego fazę, pagilina III ir IV miego fazes, sumažina prabudimų skaičių. Slopina CYP 450 3A/4, silpnai – 2D6. Išleidžiamos pailginto atpalaidavimo tabletės po 150 mg. Miego sutrikimams šalinti dažnai užtenka 50–150 mg, depresijai gydyti PD – 300 mg, galima skirti vieną kartą per parą. Maksimali dozė – 600 mg. Įsidėmėtina, kad gali pasireikšti nepageidaujamas aritmogeninis poveikis, negalima skirti pacientams, sirgusiems miokardo infarktu.

NaSSA – noradrenerginio ir specifinio serotoninerginio poveikio antidepresantai (via alfa2 antagonism)

Mirtazapinum. Jo veikimas pagrįstas receptorių blokada: noradrenerginę neurotransmisiją jis didina blokuodamas presinapsinius adrenerginis alfa-2 autoreceptorius ir taip pagausina adrenalino išsiskyrimą į sinapsės

plyšį. Noradrenalinui stimuliuojant serotoninerginio neuroono alfa-1 heteroreceptorius didėja serotonino neuronų sužadimas ir sustiprėja serotoninerginė neurotransmisija. Mirtazapinas, blokuodamas serotoninerginio neuroono alfa-2 presinapsinius heteroreceptorius per posinapsinius 5-HT1A receptorius, padidina serotonino neurotransmisiją ir pasireiškia antidepresinis, anksiolitinis poveikis. Be to, posinapsinių 5-HT2A ir 5-HT3 receptorių blokavimas apsaugo nuo tokių su serotoninu susijusių nepageidaujamų reiškinių, kaip nerimas, sujaudinimas, galvos skausmas, taip pat nuo virškinamojo trakto sutrikimų (pykinimas, vėmimas), seksualinės disfunkcijos, gerina miegą. H1 ir 5-HT2C receptorių antagonizmas susijęs su sedacija ir svorio didėjimu. Metabolizuojamas CYP450 2D6 ir 1A2,3A/4. Pusinio eliminavimo trukmė – 20–40 val. PD – 15–60 mg. Pasižymi stipriai antidepresiniu, anksiolitiniu, miegą gerinančiu poveikiu, itin tinka nerimastingoms depresijoms gydyti. Terapinis poveikis stebimas jau pirmą savaitę. Kartais gali pasireikšti neutropenija.

Melatoninerinių receptorių agonistas ir 5-HT2C receptorių antagonistas

Agomelatinum. Tai melatoninerginis antidepresantas, EMEA patvirtintas 2009 m. Jis yra cirkadinių ritmų reguliatorius. Endogeniniai ritmai yra vadinami cirkadiniais. Cirkadinis ritmas susijęs su šviesos ir tamsos kaita gamtoje. Svarbiausią vaidmenį reguliuojant cirkadinį ritmą atlieka porinis virškryžminis branduolys (*nucleus suprachiasmaticus*), kuris išsidėstęs abipus pagumburyje, virš regimojo nervo kryžmės. Jame yra apie 10 000 neuronų, išeina trys takai, kuriais siunčiama informacija į įvairias smegenų sritis ir reguliuojamas cirkadinis ritmas. Tai vidinis organizmo biologinis „laikrodis“. Miegui svarbią reikšmę turi kankorėžinės liaukos išskiriamas hormonas melatoninas, vadinamas „nakties“ arba „tamsos“ hormonu (jo sekrecija naktį sustiprėja). Virškryžminio branduolio siunčiamus signalus

kankorėžinė liauka pakeičia į endokrininį atsaką, t. y. skatina melatonino išsiskyrimą. Melatoninas jungiasi su melatoninerginiais receptoriais MT1 ir MT2. Melatoninas yra tik hormonas, o antidepresantas agomelatinas – MT1/MT2 receptorių agonistas ir 5-HT2C receptorių antagonistas. Kaip 5-HT2C receptorių antagonistas veikia antidepresiškai sustiprindamas dopamino ir norepinefrino išsiskyrimą smegenų prefrontalinėje žievėje. Agomelatinas metabolizuojamas CYP450 1A2 (90 proc.) ir CYP2C9 (10 proc.), su baltymais jungiasi 95 proc. PD – 25–50 mg, tabletės išleidžiamos po 25 mg.

Agomelatinas šalina nerimą, tačiau neturi slopinamojo poveikio, taip pat akcentuojamas jo poveikis anhedonijos atveju, gerina miegą, todėl skiriamas nakčiai. Prieš skiriant būtina iširti kepenų transaminazes, kartoti po 3, 6, 12, 24 savaitių, vėliau pagal klinikos reikalingumą; jei transaminazės padidėja ≥ 3 kartus – nutraukti. Literatūroje nurodoma, kad kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas pasitaiko 1,4 proc. atvejų, kai PD – 25 mg, ir 2,5 proc., kai PD – 50 mg (vartojant placebą būna 0,6 proc.). Agomelatinas yra gerai toleruojamas vaistas, nebūna nutraukimo simptomų, galima derinti su kitais antidepresantais, bet nerekomenduotinas su fluvoksaminu, kuris metabolizuojamas CYP1A2.

Multimodaliniai antidepresantai. Šios klasės antidepresantų farmakodinamika susijusi su daugialypiu, daugiafunkčiu poveikiu.

Vortioxetinum. Farmakodinamika: serotonino reabsorbcijos inhibitorius, slopina serotoniną pernešantį baltymą, presinapsinius 5-HT1A receptorius, yra 5-HT1B receptorių dalinis agonistas, 5-HT1D receptorių, 5-HT3, 5-HT7 antagonistas. Manoma, kad moduliuoja ir kitas neurotransmiterių sistemas – glutamaterginis ir / arba GASR-erginis poveikis, išsilaisvina ir dopamino, noradrenalino, o, veikdamas acetilcholinerginę sistemą, gerina kognityvines funkcijas. Farmakokinetika: pusinio eliminavimo trukmė – 66 val. Metabolizuojamas CYP 2D6, kiek mažiau 3A4 ir 2C9. Su baltymais jungiasi 98–99 proc. PD – 5–20 mg. Dažnesni nepageidaujami reiškiniai – gastrointestininiai.

5

NUOTAIKOS STABILIZATORIAI

Tai normotiminiai, nuotaiką stabilizuojantys (angl. *mood stabilizers*) medikamentai, turintys faziųjų nuotaikos sutrikimų profilaktinį poveikį. Skiriami afektinių fazių prevencijai sergant dvipoliu afektiniu sutrikimu, šizoafektiniu sutrikimu; kaip papildomas medikamentas ūmiai manijai gydyti. **Nuotaikos stabilizatoriams priskiriama ličio druskos ir antikovulsantai.**

Veikimo būdas nėra visiškai aiškus, spėjama, kad veikia neurotransmiterius, ląstelių procesus (G proteinus, intraląstelinis signalų perdavimo mechanizmus (proteinkinazės C aktyvumą), reguliuoja cirkadinius ritmus.

Ličio druskos. Australų mokslininkas **Johnas F. Cade'as** (1912–1980), tirdamas įvairias chemines medžiagas su jūrų kiaulytėmis, pastebėjo, kad, sušvirkštus ličio druskos tirpalo šlapalui neutralizuoti, jos nurimdavo. Tada jis pabandė tą patį atlikti dešimčiai manijos būseną patiriančių pacientų; rezultatai buvo geresni, nei tikėjosi. 1949 m. *The Medical Journal of Australia* paskelbė šio mokslininko publikaciją „*Lithium salts in the treatment of psy-*

chotic excitement“. Danijoje Aarhuso universiteto Psichiatrijos klinikoje ličio terapijos tyrimus atliko **Mogensas Schou** (1918–2005). Jis 1954–1956 m. ištyrė 40 pacientų, sergančių maniakine depresine psichoze (dabar – dvi-polis afektinis sutrikimas), padarė pranešimą patvirtindamas J. Cadeo stebėjimus. Litis yra geriausiai ištirtas medikamentas afektyvių sutrikimų recidyvų profilaktikai ir iki šiol išlieka auksiniu standartu, klasikiniu nuotaikos stabilizatoriumi.

Manoma, kad svarbiausias veikimo būdas reiškiasi moduluojant intraceliulinius antrinius nešiklius, kaip G proteiną, cAMP. Spėjama, kad sumažina ir dopamino receptorių padidėjusį sensitivityumą, veikia serotoninerinę, noradrenerginę sistemas, turi agonistinį poveikį GASR receptoriams.

Farmakokinetika. Litis nesijungia su kraujo plazmos baltymais, neturi metabolitų, organizme nemetabolizuojamas, šalinamas per inkstus. Pusinio eliminavimo trukmė – 12–24 val.

Dvi-polis afektinis sutrikimas yra lėtinė liga, jau po antro ligos epizodo rekomenduojamas priešrecidyvinis gydymas nuotaikos stabilizatoriais. Litis rekomenduotinas ir ūmiai manijai gydyti, dažnai su antipsichotikais, papildomai skirti rezistentiškoms depresijoms gydyti. Yra duomenų ir apie jo antisuicidinį poveikį (14).

Dozavimas. Ūmiai manijai gydyti kraujo serume turi būti 1,0–1,2 mmol/l (900–1 200 mg), profilaktinė dozė – 0,6–0,8 mmol/l. Rekomenduotina ličio koncentraciją kraujo serume mėnesį tirti kas savaitę, vėliau kas mėnesį, kas 3 mėnesius ir pagal kliniką. Reikia prisiminti, kad ličio terapinis langas siauras, todėl galima intoksikacija.

Kontraindikacijos. Jos yra reliatyvios: inkstų ligos, sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (diuretikų vartojimas ir kt.), skydliaukės funkcijos sutrikimas, sunkios širdies, virškinamojo trakto, kepenų ligos, miastenija, Adisono liga, cukrinis ir necukrinis diabetas, psoriazė, organinis CNS pažeidimas, nėštumas, ypač pirmus tris mėnesius.

Nepageidaujamos reakcijos. Troškulys, tremoras, viduriavimas, svorio padidėjimas, poliurija, hipotireozė, silpnumas, retais atvejais ir ilgai vartojant – glomerulonefritas.

Valpro rūgšties preparatai. Vaistų rinkoje valproatai pasirodė 1967 m. Dažniausiai vartojama valpro rūgštis ir jos natrio druska: *Acidum valproicum et Natrii valproatum*. Valproatai blokuoja įtampai pavaldžius natrio kanalus, didina GASR koncentraciją smegenyse, taip pat didina GASR sintezę (15). Valproatų poveikis siejamas su gama aminosviesto rūgšties funkcijos aktyvinimu, jie slopina GASR transaminazę, sumažina dirginančių aminorūgščių neurotransmisiją galvos smegenyse, aktyvina kalio ir kalcio jonų laidumą hipokampo neuronuose, dalyvauja dopaminerginiuose ir serotonerginiuose procesuose.

Valproatų klinikinis poveikis yra daugiaplanis: antikonvulsinis, anksiolitinis, sedacinis, nuotaiką stabilizuojantis. Pirmenybė teikiama skiriant afektinių sutrikimų greitų ciklų eigai, klinikoje vyraujant mišriai afektinei būsenai su disforija, su organine CNS patologija, su kartu pasireiškiančia priklausomybe nuo alkoholio, psichoaktyviųjų medžiagų, kai negalima skirti ličio dėl jo nepageidaujamų reiškinių.

Kontraindikacijos: jautrumas valpro rūgščiai, kepenų, kasos ligos, kraujodaros sutrikimai. Neskirtinas nėštumo metu, siejamas su reikšmingu teratogeniniu poveikiu.

Dozavimas: ūmiai manijai gydyti – 20 mg/kg svorio, afektinių epizodų recidyvų profilaktikai – terapinė koncentracija kraujo serume 346,5–693 mmol/l arba 50–125 µg/ml.

Nepageidaujamos reakcijos. Virškinamojo trakto sutrikimai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas); CNS – tremoras, svaigimas, ataksija, sedacija; metaboliniai (svorio didėjimas, kepenų fermentų rodiklių padidėjimas); dermatologiniai (išbėrimai, retai – plaukų slinkimas, odos kraujosrūvos dėl trombocitopenijos ar krešumo sutrikimų); kiaušidžių policistozė. Pa-

vieniais atvejais galimos ypač sunkios komplikacijos: Stevenso–Johnsonso ir Lyello sindromai.

Slopina CYP2C9, metabolizuojamas kepenyse. Antipsichotikai, anti-depresantai padidina valproatų koncentraciją kraujo plazmoje, kita vertus, valproatai reikšmingai padidina, pavyzdžiui, kvetiapino koncentraciją, sustiprėja aspirino poveikis.

Karbamazepinas. Patvirtintas manijai ir mišriai afektinei būsenai gydyti, bet prevencijai nenaudojamas. Karbamazepinas yra CYP450 sistemos induktorius, todėl visada iškyla sąveikos su kitais vaistais problema. Terapinė koncentracija kraujo serume – 16,93–42,33 $\mu\text{mol/l}$ arba 5–12 $\mu\text{g/l}$.

Naujos kartos antikonvulsantai kaip nuotaikos stabilizatoriai. Tai gabapentinas, lamotriginas, topiramatas ir kt. Lietuvoje dvipoliu afektiniam sutrikimui gydyti jie nėra kompensuojami, todėl klinikinė patirtis nėra gausi.

Atipiniai (antros kartos) antipsichotikai irgi turi nuotaiką stabilizuojančių savybių; dalis jų yra patvirtinti dvipolio afektinio sutrikimo palaikomajai terapijai.

Apibendrinant tenka pažymėti, kad naujausi duomenys patvirtina, jog litis turėtų būti svarbiausias (pirmo pasirinkimo) dvipolio sutrikimo palaikomajai terapijai ir recidyvų prevencijai, nes tik jis turi geresnių nuotaiką stabilizuojančių savybių.

6

ANKSIOLITIKAI

Anksiolitikai – medikamentai, šalinantys nerimą. Išskiriama ir grupė, pasižyminti ryškiu migdomuoju poveikiu. Anksiolitikai pakeitė iki tol vartotus barbitūratų, chloralhidratų ir kitus raminamuosius vaistus. Pirmasis trankviliantas buvo meprobamatas (1946 m.).

Klasifikacija. Jų yra įvairių.

1. Karbamino rūgšties dariniai – *Meprobamatum*.
 2. Difenilmetano grupė – *Hydroxyzinum*.
 3. Tiazino ir tiazolio derivatai – *Distraneurinum*.
 4. Kitų cheminių struktūrų trankviliantai.
 5. Benzodiazepinai.
 6. Naujos kartos nebenzodiazepininiai hipnotikai – *Zolpidemum*, *Zopiclonum*, *Zaleplonum*, vadinamieji Z vaistai.
- Plačiausiai yra vartojami benzodiazepinai.

BENZODIAZEPINAI

Pirmasis susintetintas benzodiazepinas (BZD) buvo chlordiazepoksidas (1957 m.).

Benzodiazepinai klasifikuojami pagal cheminę struktūrą:

1. 2-Ketobenzodiazepinai – *Chlordiazepoxidum, Diazepamum* ir kt.
2. 3-Hydroxybenzodiazepinai – *Lorazepamum* ir kt.
3. Triazolobenzodiazepinai – *Alprazolamum* ir kt.

Yra ir kitų klasifikacijų, pavyzdžiui, 1,4-benzodiazepinai; tricikliai benzodiazepinai ir kt.

Farmakodinamika. Deja, iki šiol nevisiškai aiškus BZD veikimo būdas. Veikimo esmė susijusi su gama aminosviesto rūgštimi (GASR), kuri yra viena iš slopinančiųjų neuromediatorių smegenyse. **BZD sustiprina GASR poveikį.** GASR susijungus su GASR receptoriais, chlorido jonų kanalai nedaug teatsidaro, o kai benzodiazepinai prisijungia prie GASR-A receptorių benzodiazepinų susijungimo vietos (angl. *GABA-A receptor, benzodiazepine site*), sustiprėja chloro jonų kanalų atsidarymo dažnumas ir taip sustiprinamas GASR slopinamasis poveikis. BZD yra pozityvūs alosteriniai GASR-A modulatoriai (angl. *GABA-A positive allosteric modulators*) (7).

Farmakokinetika. Benzodiazepinų dariniai išgėrus greitai ir beveik visiškai absorbuojami. Švirkščiant tai vyksta kur kas greičiau, ypač į veną. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi 60–90 proc., dauguma turi aktyvius metabolitus. Metabolizmas vyksta kepenyse. Pusinio eliminavimo trukmė varijuoja nuo kelių valandų iki paros ir daugiau. Pagal tai jie skirstomi į trumpo, vidutinio ir ilgo veikimo benzodiazepinus. Ilgo veikimo benzodiazepinams priskiriami tie, kurių pusinio eliminavimo trukmė yra daugiau kaip 24 val., trumpo – iki 5 val., vidutinio – 5–24 val.

15 lentelė. BZD pusinio eliminavimo trukmė (valandomis) ir dozavimas

Benzodiazepinas	T1/2 val.	Minimali dozė, mg per parą	Maksimali dozė, mg per parą
<i>Alprazolamum</i>	12–15	0,25	6
<i>Bromazepamum</i>	8–20	1,5	12
<i>Chlordiazepoxidum</i>	24–48	5	100
<i>Diazepamum</i>	20–50	5	60
<i>Estazolamum</i>	10–24	1	2
<i>Clonazepamum</i>	30–40	0,5	10
<i>Lorazepamum</i>	10–12	0,5	6
<i>Nitrazepamum</i>	18–25	5	15
<i>Midazolamum</i>	1,8–6,4	7,5	15
<i>Triazolamum</i>	3–4	0,25	1
<i>Flurazepamum</i>	2–3	15	30

Benzodiazepinų klinikinė charakteristika:

- anksiolitinis poveikis;
- sedacinis;
- prieštraukulinis;
- miorelaksacinis;
- migdomasis;
- vegetotropinis (sumažina tachikardiją, tremorą, padidėjusį prakaitavimą, oro trūkumo pojūtį ir kt.).

Stipriu anksiolitiniu poveikiu išsiskiria alprazolamas, bromazepamas, lorazepamas. Klonazepamas turi prieštraukulinį, sedacinį ir pakankamą anksiolitinį poveikį. Diazepamas irgi pasižymi stipriu anksiolitiniu, sedaciniu ir prieštraukuliniu bei miorelaksaciniu poveikiu. Pažymėtina, kad diazepamas, sušvirkštas į raumenis, blogai rezorbuojasi, o į veną rekomenduojama tik Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuose dėl tikėtinės kvėpavimo depresijos.

Benzodiazepinų indikacijos:

- Nerimo sutrikimai (socialinė fobija, panikos sutrikimas, generalizuotas nerimo sutrikimas), obsesinis kompulsinis sutrikimas. Šie sutrikimai gydomi ir antidepresantais, o BZD skiriami esant ūmiai būsenai ir, kaip įmanoma pagal kliniką, trumpesnę laiką;
- Traukulių sindromas, epilepsinė būsena;
- Miego sutrikimai;
- Psichosomatiniai sutrikimai;
- Abstinencijos sindromas;
- Ažitacija;
- Katatonija;
- Akatizija;
- Raumenų spastinės būsenos;
- Kaip papildomas medikamentas nerimui, ažitacijai slopinti, afektinių, psichozinių sutrikimų atvejais.

Kontraindikacijos:

- Miastenija – absoliuti kontraindikacija;
- Uždarąjo kampo glaukoma;
- Kvėpavimo nepakankamumas;
- Kardiopulmoninis nepakankamumas;
- Sąmonės sutrikimo būsenos;

- Ūmūs žarnyno ir inkstų sutrikimai;
- Piktnaudžiavimas vaistais, psichoaktyviosiomis medžiagomis, alkoholiu;
- Vairuotojams;
- Jautrumas benzodiazepinams;
- Įspėti dėl galimų atminties sutrikimų.

Pagrindinės benzodiazepinų vartojimo taisyklės:

- Trumpai skirti (2–4 savaites);
- Minimaliai efektyvias dozes;
- Neskirti pacientams, linkusiems į toksikomaniją;
- Reguliariai peržiūrėti reikalingumą skiriant ilgesnį laiką;
- Priklausomybė vystosi greičiau vartojant trumpo eliminacijos pusperiodžio benzodiazepinus.

Benzodiazepinų sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Anksiolitikai iš esmės yra saugūs vaistai, ganėtinai didelis intervalas tarp terapinės ir letalinės dozės, neturi ryškesnių kenksmingų poveikių organizmo funkcinėms sistemoms, neturi kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais vaistais, reti mirties atvejai jų perdozavus.

Vis dėlto dažniau pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos reiškiasi mieguistumu dienos metu, miorelaksacija, dėmesio, koordinacijos sutrikimais, perdozavus galima arterinė hipotenzija, kvėpavimo centro slopinimas sergantiems obstrukciniu bronchitu. Šiems reiškiniams pašalinti dažniausiai užtenka sumažinti dozę. BZD blogina kognityvines funkcijas, vyresniems žmonėms pasitaiko kritimų su įvairiomis pasekmėmis.

Didžiausia problema yra **priklausomybės nuo benzodiazepinų išsivystymas**. Priklausomybės atsiradimo priežastys yra ilgesnis vartojimas, didelės dozės, trumpo pusinės eliminacijos periodo benzodiazepinai. Pri-

klausomybės klinika reiškiasi dozės didinimu, mažėja poveikis vartojant tą pačią dozę, didinant pasiekama intoksikacija, nesėkmingos pastangos sumažinti ar kontroliuoti dozę, pacientas vartoja dideles, viršijančias terapines dozes ilgą laiką, siekia euforijos, daug laiko skiria preparatui įsigyti (eina pas daugelį gydytojų, vartoja šeimos nariams išrašytų benzodiazepinų, ieško kitų gavimo šaltinių), o pritrūkus ištinka *nutraukimo sindromas*. Chroniškas vartojimas nujautrina BZD receptorių ir įjautrina glutamaterginius receptorių. Staiga nutraukus BZD, sumažėja GASR slopinamasis ir padidėja glutamaterginis poveikis, o tai sukelia nerimą, ažitaciją.

Nutraukimo sindromo klinika

Psichikos sutrikimai:

- Nerimas, ažitacija, baimė;
- Miego sutrikimai;
- Depresija;
- Traukulių priepuoliai.

Somatovegetaciniai sutrikimai:

- Galvos skausmai;
- Koordinacijos sutrikimai;
- Viduriavimas, prakaitavimas, vėmimas;
- Apetito sutrikimai;
- Tachikardija, tremoras;
- Hiperakuzija, hiperestezija, parestzijos, seilėtekis.

NB Nutraukimo simptomai galimi ir skiriant terapines dozes.

Nutraukimo sindromo prevencija – laipsniškas vaistų dozių mažinimas, yra įvairių rekomendacijų. Rekomenduojama, pavyzdžiui, 25 proc.

mažinti kas dvi savaites, vėliau 10 proc. iki nutraukiant. Jeigu nepavyksta, tai mažinti per 6 mėnesius. Mažinant galima skirti kurių nors iš šių medikamentų: trazodono, tiaprido, triciklių antidepresantų (amitriptilino, doksepinio), propranololo, karbamazepino, valproatų, pregabalino. Kartu taikyti psichoterapiją, pavyzdžiui, kognityvinę elgesio terapiją, formuojant nuostatą atsisakyti BZD vartojimo, reikalingas šeimos palaikymas, būtina skatinti fizinį aktyvumą, nevartoti alkoholio.

Dėl priklausomybės atsiradimo BZD reikia skirti labai atsakingai, trumpai, griežtai pagal indikacijas.

Nerimo, miego sutrikimus rekomenduotina gydyti alternatyviais benzodiazepinams vaistais (amitriptilinas, doksepinas, trazodonas, tiapridas, pregabalinas ir kt.).

Kiti nebenzodiazepininiai hipnotikai. Tai vadinamieji Z vaistai: *Zolpidemum*, *Zopiclonum*, *Zaleplonum*. Jie pagal cheminę struktūrą nėra benzodiazepinai, tai heterocikliai derivatai, bet terapinis veiksmingumas yra panašus. Jie pasižymi tik hipnotiniu poveikiu. Jų pusinės eliminacijos periodas yra trumpas. Sutrumpina užmigimo fazę, pailgina gilaus miego III ir IV fazes, neveikia REM fazės, sumažina prabudimų skaičių, pagerina miego kokybę. Pacientai juos gerai toleruoja, **bet irgi gali atsirasti priklausomybė.**

Apibendrinant tenka pažymėti, kad daugiau kaip 50 metų klinikinėje praktikoje naudojami BZD ir toliau išlieka reikšmingi ir veiksmingi gydant nerimo spektro sutrikimus. Neišsipildė viltis, kad naujieji šiuolaikiniai vaistai juos išstumtų.

7

NOOTROPAI (NEUROMETABOLINIAI MEDIKAMENTAI)

Juos dar vadina antidemenciniais vaistais. 1963 m. buvo pradėtas tirti piracetamas, o C. Giurgea 1972 m. nustatė, kad ši medžiaga pagerina atmintį, ir 1973 m. paskelbė publikaciją apie naują psichotropinių vaistų rūšį – nootropus (gr. *noo* – protas ir gr. *tropos* – judėjimas, siekimas). Šios grupės vaistai teigiamai veikia pažintines funkcijas, sustiprina įsiminimo procesus, padidina smegenų atsparumą įvairiems neigiamiems poveikiams, kaip hipoksija, tiesiogiai nestimuliuodami psichinės veiklos, nors kartais gali sukelti nerimą, dirglumą, nemigą. Jie nespecifiškai aktyvuoja adenilciklazę ir kitus fermentus, dalyvaujančius ATF apykaitoje, pagreitina baltymų sintezę, sustiprina neurotransmiterių apykaitą, dopamino, cholino sintezę ir turi cholinomimetinį poveikį. Nootropai, veikdami glutamato receptorių subtipus, trukdo neuronuose kauptis laktatui, o tai susiję su antihipoksinium poveikiu.

Nootropai skiriami įvairios kilmės demencijoms (kraujagyslinė, Alzheimerio liga ir kt.) gydyti, psichoorganiniam sindromui, kognityviniams sutrikimams dėl galvos smegenų kraujo apytakos mažinti, traumų, intok-

sikacijų, neuroinfekcijų atvejais. Vaikų gydymo praktikoje skiriama esant protiniam atsilikimui, atsiradus perinatalinio CNS pakenkimo pasekmių, cerebrinio paralyžiaus atvejais.

Nootropų klasifikacija:

- GASR dariniai – *Piracetamum*;
- Cholinesterazės inhibitoriai – *Tacrinum*, *Donepezilum*, *Rivastigminum*, *Reminylum*;
- Glutamatinių receptorių antagonistai – *Memantinum*;
- Neuropeptidai – *Cerebrolysinum*;
- Neuroprotektoriai – *Ginkgo biloba*.

Iš GASR grupės dažniausiai skiriamas *Pramiracetamum*, kuris yra piracetamo derivatas, pasižymintis stipresniu poveikiu. Dozuojamas tabletėmis po 600 mg du kartus per parą.

Acetilcholinesterazės inhibitoriai. Tai reikšminga vaistų grupė, skiriama Alzheimerio ligai ir kitiems degeneraciniams centrinės nervų sistemos susirgimams gydyti. Neabejotina yra acetilcholino svarba pažintiniams procesams. Alzheimerio ligos patogenezėje svarbiausias yra cholinerginis deficitas. Acetilcholinas jungiasi su muskarininiiais ir nikotininiais acetilcholino receptoriais. Acetilcholino inhibitoriai slopina jį skaldantį fermentą acetilcholinesterazę (AChE) ir taip pagausina acetilcholino.

Rivastigminum skiriamas du kartus per parą, PD – 6–12 mg. **Yra transderminė forma** (pleistrai) – 9,5 mg kasdien.

Donepezilum. Pusinio eliminavimo trukmė – 70 val., skiriamas vieną kartą per parą. Pradinė vaisto dozė – 5 mg, po 4 savaičių rekomenduojama padidinti iki 10 mg per parą. Perdozavus gali ištikti cholinerginė krizė: pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, bradikardija, hipotenzija, traukuliai. Priešnuodis – atropinas.

Galantaminum. Jis slopina AChE ir stimuliuoja nikotininis acetilcholino receptorius. Skiriamas du kartus per parą. PD – 16–24 mg; pradinė dozė – 4 mg 2 kartus per parą.

Glutamatinų receptorių antagonistai. *Memantinum*. Alzheimerio ligos patogenezėje dalyvauja ir glutamaterginė sistema. Glutamato perteklius ir NMDA receptorių hiperaktyvacija sukelia neuronų pažeidimą dėl sutrikusios kalcio homeostazės, todėl į ląstelę patenka kalcio perteklius ir veikia toksiškai. Memantinas, blokuodamas NMDA receptorius ir su jais susijusius kalcio kanalus, sustabdo kalcio įtekėjimą į ląstelę. Kai glutamato išsiskyrimas sumažėja, memantinas pagerina jo neurotransmisiją aktyvuodamas natrio kanalus kaip AMPA agonistas. Taigi, memantinas yra NMDA receptorių moduliatorius. Dozavimas: pradinė dozė – 5 mg, PD – 20 mg. Skiriamas pirmą dienos pusę, nes gali sutrikti miegas, atsirasti ar sustiprėti nerimas, susijaudinimas, tada tenka sumažinti dozę.

Neuropeptidai. *Cerebrolysinum*. Tai gerai subalansuotas aminorūgščių ir smegenų peptidų faktorių derinys santykiu 15 ir 85 proc. Jis išgaunamas iš kiaulių smegenų standartizuotu fermentiniu būdu. Preparatą sudaro žemo molekulinio svorio peptidai. Jie gerai prasiskverbia per kraujo ir smegenų barjerą tiek skiriant į veną lašiniu būdu, tiek švirkščiant į raumenis. Cerebrolizinas pagerina smegenyse gliukozės apykaitą, pasižymi neurotrofiniu poveikiu, esama duomenų, kad sumažina amiloido susidarymą, trukdo išsiskirti uždegiminiams citokinams. Cerebrolizinas stimuliuoja baltymų sintezę, sustiprina neuronų gyvybingumą, slopina neuroapoptozės procesus, pasižymi antioksidantiniu poveikiu. Rekomenduojama skirti į veną lašiniu būdu po 30 ml su 100 ml fiziologinio tirpalo 5 kartus per savaitę 4 savaites.

Neuroprotektoriai. *Ginkgo biloba*. Tai ginkmedžio lapų ekstraktas. Stimuliuoja neuronų aktyvumą, pagerina gliukozės ir deguonies įsisavinimą, „sugauja“ laisvuosius radikalus, skatina smegenų kompensacinius ir atkuriamuosius procesus. PD – 240 mg.

8

EGZAMINŲ TESTŲ SU TEISINGAIS ATSAKYM AIS PAVYZDŽIAI

(teisingas vienas atsakymas)

Antipsichoziniai vaistai

1. Kuris atsakymų teiginys yra teisingas, vertinant tipinius (pirmos kartos) neuroleptikus?

- A. Terapinis poveikis panašus į atipinių (antros kartos) antipsichotikų, bet skiriasi sukeliomomis nepageidaujamomis reakcijomis.
- B. Tipiniai ir atipiniai antipsichotikai labai panašūs tiek terapiniu poveikiu, tiek nepageidaujamomis reakcijomis.
- C. Skiriasi terapiniu profilu, bet panašūs sukeliomomis nepageidaujamomis reakcijomis.
- D. Skiriasi ir terapiniu, ir nepageidaujamų reiškinių profilu.

Teisingas atsakymas – A.

2. Koks būtų farmakologinis hiperprolaktinemijos išnykimo paaiškinimas?

35 m. moteriai, sergančiai šizofrenija ir gydomai zuklopentiksolu 20 mg/d., atsirado galaktorėja. Gydymas buvo pakeistas kvetiapinu ir išskyros iš krūtų išnyko.

- A. D2 receptorių antagonizmas.
- B. 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas.
- C. 5-HT_{2C} receptorių antagonizmas.
- D. H₁ receptorių antagonizmas.

Teisingas atsakymas – B.

3. Koks būtų teisingas farmakologinis paaiškinimas, susijęs su metaboliniu sindromu?

Pacientė X, vartodama olanzapiną, per 6 mėnesius priaugo 10 kg svorio.

- A. D2 receptorių antagonizmas.
- B. 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas.
- C. 5-HT_{2C} antagonizmas.
- D. Alfa-1 adrenerginis antagonizmas.

Teisingas atsakymas – C.

4. Kuris iš šių vaistų nepablogintų metabolinio profilio?

- A. Olanzapinas.
- B. Kvetiapinas.
- C. Risperidonas.
- D. Ziprasidonas.

Teisingas atsakymas – D.

5. *Klinikinė situacija.*

36 m. pacientas, darbininkas, gyvena su šeima. Pradiniu ligos periodu, nuo paauglystės pasireiškė dismorfofobija (šlaunys kaip degtukai, kyšo kaulai, nosis kreiva), intensyviai sportavo ir vartojo proteinus. 19 m. at-

sirado deginimas išangėje, ambulatoriškai tyrėsi pas įvairius specialistus. Galiausiai „parazitas apvaldė visą kūną“, todėl buvo gydytas psichiatrijos stacionare. Vėliau 7 metus reguliariai gydėsi ambulatoriškai, kas mėnesį buvo švirkščiamas haloperidolo dekanato, papildomai gėrė kvetiapino 400 mg per parą. Prieš dvejus metus gydymą nutraukė, palaipsniui vystėsi psichozinė simptomatika. Ji vis intensyvėjo, plėtėsi ir, esant ūmiai psichozinei būsenai, pacientas buvo hospitalizuotas.

Psichikos būseną. Pacientas susijaudinęs, nerimastingas, sėdi įsitempęs, kalba greitai, nenuosekliai peršokdamas nuo vienos minties prie kitos. Tvirtina, kad darbe jį bendradarbiai nuodija specifinio kvapo cheminėmis medžiagomis, jų įpila jam į maistą, įpurškia į mašinos saloną, batus, nori jį pažeminti, apkalba, laido įvairias replikas, siekia susidoroti fiziškai, nes jis apie juos daug žinąs. Norėtų kreiptis į teisėsaugą, bet sunku įrodyti jų kenkėjišką veiklą. Žmona irgi susidėjo su bendradarbiais, jam miegant suleido narkotikų. Sakosi žinąs, kad ji esanti jam neištikima; uždraudė, kad ji lankytų jį ligoninėje, jos bijo ir kartu nebegyvens. Atvyko išsirtinti kraujo dėl jam miegant žmonos sušvirkštų narkotikų, sutinka gydytis, nes nuo tokių stresų jam išsekusi nervinė sistema.

Diagnozė – paranoidinė šizofrenija. Konstatuojama ūmi psichozinė būseną – psichozinis afektas (įtampa, susijaudinimas, įtarumas, priešiškumas), interpretaciniai santykio, nuodijimo, neištikimybės kludiesiai, verbalinės iliuzijos, klausos ir uoslės haliucinacijos.

Koks būtų adekvatus vaisto pasirinkimas ūmiai psichozinei būsenai kupiruoti?

- A. Olanzapino injekcija į raumenis po 10 mg du kartus per parą.
- B. Diazepamas injekcijomis po 10 mg tris kartus per parą.
- C. Levomepromazinas tabletėmis 300 mg per parą.
- D. Tiapridas injekcijomis 300 mg per parą.

Teisingas atsakymas – A.

6. *Klinikinė situacija.*

20 m. pacientė. Pirmą kartą gydyta psichiatrijos ligoninėje 19 metų, diagnozuota paranoidinė šizofrenija, po metų – antrą kartą. Antros hospitalizacijos metu gydyta haloperidolo injekcijomis 10 mg per dieną, vėliau skirta geriamojo haloperidolo 10 mg per dieną. Prieš išrašant iš stacionaro sušvirkšta haloperidolo dekanato 50 mg į raumenis, rekomenduota ambulatoriškai švirkšti 50 mg kas 10 dienų. Išrašius iš stacionaro po 2 savaičių buvo sušvirkšta 100 mg haloperidolo dekanato, po 2 savaičių dar jo buvo sušvirkšta. Iki patekdama į ligoninę dvi savaites gulėjo lovoje, nekalbėjo, nesikėlė praustis, valgyti, pakilo temperatūra 38,9 C°. Įtarus rajono ligoninėje sepsį, buvo nuvežta į Vilniaus universiteto ligoninės SK Priėmimo skyrių. Apžiūros metu ligonė gulėjo sustingusi, nekalbėjo, galva buvo stipriai atlošta. Buvo galūnių ekstrapiramidinis raumenų tonusas. Tyrimai: AST-250 U/l, šlapalo 20,8 mmol/l, kreatinino 157 μmol/l, CRB 11,2 mg/ml, prokalcitonino 1,52 μg/l, leukocitų 18,9 x 10⁹/l. Po neurologo konsultacijos buvo atsiųsta į psichiatrijos ligoninę, hospitalizuota į Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių, vėliau perkelta į Somatopsichiatrijos skyrių. Gulėjo lovoje nejudėdama, sustirusi, pro sukąstus dantis ištardavo pavienius žodžius, galūnėse padidėjęs ekstrapiramidinis raumenų tonusas, valgė tik maitinama. Tuštinosi, šlapinosi po savimi. Dilbyje atsirado gelsvo skysčio prisipildžiusių pūslių. AKS 130/80 mmHg, ŠSD – 100 k./min. Atliktas juosmeninis dūris siekiant atmesti neuroinfekciją – likvoras be patologijos. Kreatinfosfokinazė 1 576 U/l (norma 25–175 U/l). Pirmas dvi paras gydyta diazepamio infuzijomis 50 mg/per parą. Trečią dieną pradėta taikyti elektros impulsų terapija. Po 7 procedūrų būseną išliko be didesnių pakitimų, prašymų nevykdė, nekalbėjo, kartkartėmis rėkdavo, dejuodavo, bandant jai atmerkti akis, jas dar daugiau užmerkėdavo. Papildomai skirta kvetiapino palaiptams didinant iki 400 mg/d. Po 10-tos EIT (elektros impulsų terapija) būseną ėmė gerėti – pacientė pradėjo vaikščioti, valgyti, normalizavosi raumenų tonusas, išnyko pūslės.

Koks tai būtų šalutinis haloperidolo sukeltas sindromas?

Teisingas atsakymas – piktybinis neuroleptinis sindromas.

Šiuo atveju esama patloginė būsen a ištiko po trumpais intervalais sušvirkšto pailginto atpalaidavimo haloperidolo dekanooato. Tai sunkino ir piktybinio neuroleptinio sindromo gydymą, nes neįmanoma buvo nutraukti haloperidolo veikimo. Pacientė hospitalizuota, kai jau buvo ryški katatoninė simptomatika, hipertermija, leukocitozė, padidėję kepenų fermentų rodikliai, kreatininfosfokinazės kiekis, odoje jau buvo atsiradę gelsvo skysčio prisipildžiusių pūslių. Veiksminga buvo EIT.

Antidepressantai

1. Kuris iš šių antidepressantų priklauso SNRI grupei?

- A. Amitriptilinas.
- B. Mirtazapinas.
- C. Venlafaksinas.
- D. Bupropionas.

Teisingas atsakymas – C.

2. Kokia yra paroksetino terapinė paros dozė?

- A. 5–20 mg.
- B. 20–60 mg.
- C. 75–300 mg.
- D. 100–400 mg.

Teisingas atsakymas – B.

3. Kokia yra trazodono farmakodinamika?

- A. Serotoninio reabsorbcijos į presinapsę slopinimas.
- B. Noradrenalino reabsorbcijos į presinapsę slopinimas.

- C. Presinapsinių alfa-2 receptorių blokada.
- D. Serotonino reabsorbcijos slopinimas ir 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas.

Teisingas atsakymas – D.

4. 40 m. moteriai naujai diagnozuota didžioji depresija. Ji vartoja nemažai kitų terapinių vaistų, todėl reikia parinkti tokį antidepresantą, kuris nei indukuoja, nei slopina CYP450 fermentų. Koks tai antidepresantas?

- A. Citalopramas.
- B. Fluoksetinas.
- C. Fluvoksaminas.
- D. Mirtazapinas.

Teisingas atsakymas – D.

5. *Klinikinė situacija.*

60 m. vyras serga didžiąja depresija, vartoja antidepresantus, bet pastaruoju metu savo nuožiūra stipriai padidino jų dozę. Ištiko širdies aritmijos priepuolis. Įtariant miokardo infarktą buvo nuvežtas į ligoninės Priėmimoskubiosios pagalbos skyrių, kur ištiko traukulių priepuolis.

Kurį iš šių vaistų pacientas veikiausiai vartojo?

- A. Amitriptiliną.
- B. Fluvoksaminą.
- C. Venlafaksiną.
- D. Mirtazapiną.

Teisingas atsakymas – A.

6. *Klinikinė situacija.*

50 m. pacientė. Anamnezėje yra buvę keli depresijų epizodai su geromis remisijomis. Šis epizodas – ketvirtas.

Psichikos būsen a. Būdingi sulėtėtę judesiai, kalba tyliai, lėtai, su ilgomis pauzėmis. Veido išraiška liūdna, išsako daug nemalonių, sunkiai apibūdinamų pojūčių įvairiose kūno vietose. Jaučia, lyg ant krūtinės būtų užtemptas siūlas, maudžia galvą, degina krūtinę, ant rankų jaučia lyg antrą odą. Tvirtina, kad jai atrofuojasi raumenys, skrandis „atsijungęs“, nevirškina, raumenys „atsikabinę“, net sunku judėti. Visai neturinti jėgų, daugiausia guli. Būna suicidinių minčių, pavyzdžiui, išgerti didelę vaistų dozę.

Diagnozė – pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas su psichozės simptomais.

Kokį gydymą skirtumėte?

- A. Tik antidepresantas.
- B. Antidepresantas + benzodiazepinas.
- C. Tik antipsichotikas.
- D. Antidepresantas + antipsichotikas.

Teisingas atsakymas – D.

Nuotaikos stabilizatoriai

1. Kokia yra dipolio afektinio sutrikimo recidyvų prevencijai rekomenduotina ličio koncentracija kraujo serume?

- A. 0,6–0,8 mmol/l.
- B. 1,0–1,2 mmol/l.
- C. 1,2–1,5 mmol/l.
- D. 0,1–0,3 mmol/l.

Teisingas atsakymas – A.

2. *Klinikinė situacija.*

30 m. pacientė, dabartinė psichikos būsen a – sunkios depresijos epizodas. Anamnezėje yra buvę du manijos epizodai, bet pastaruoju metu jokių vaistų nebevartojo.

Diagnozė – dvipolis afektinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų.

Kokį gydymą dabar skirtumėte?

- A. Litis + kvetiapienas.
- B. Kvetiapienas + olanzapinas.
- C. Antidepressantas.
- D. Litis + valproatas.

Teisingas atsakymas – A.

3. Dvipoliam afektiniam sutrikimui skirsime vieną iš šių vaistų, išskyrus...

- A. Litį.
- B. Valproatą.
- C. Karbamazepiną.
- D. Diazepamą.

Teisingas atsakymas – D.

4. *Klinikinė situacija.*

45 m. pacientas. Anamnezėje yra buvę keletas depresijos epizodų, dėl kurių gydytas stacionare. Taip pat yra buvę hipomanijos epizodų.

Psichikos būseną. Pakili nuotaika, kalba garsiai, greitai, net pūslai trykšta iš burnos. Mintis veja mintį, bet rišlumas išlieka. Daug juokauja, šmaikštauja, pasakoja, kaip darbe pamokęs generalinį direktorių, kad jo „netujintų“. Motorika pagreitėjusi, judrus, veiklus, nenustygtantis, turi daug neatidėliotinų darbų, didelių, neadekvačių planų. Mano esąs visiškai sveikas, bet sutinka pabūti ligoninėje kelias dienas, kad pagerėtų miegas, nes namuose jau visą savaitę miega tik po kelias valandas.

Diagnozė – dvipolis afektinis sutrikimas, sunkios manijos epizodas.

Kokį gydymą skirtumėte?

- A. Litis + olanzapinas.
- B. Tik litis.
- C. Tik olanzapinas.
- D. Tik valproatas.

Teisingas atsakymas – A.

5. 26 m. moteris. Grįžo iš Londono, kur gydyta psichiatrijos stacionare esant manijos epizodui. Išsiaiškinama, kad jai būna greitai afektinių sutrikimų ciklai. Vaistų neprisimena, bet žino, kad buvo skiriamos tabletės 1 500 mg per dieną, priaugo daug svorio, padidėjo kepenų fermentų rodikliai.

Kokį tikėtiną vaistą pacientė vartojo?

- A. Valproatą.
- B. Aripiprazolą.
- C. Lamotriginą.
- D. Haloperidolą.

Teisingas atsakymas – A.

Anksiolitikai

1. Parašykite du ilgo pusinio eliminavimo trukmės benzodiazepinus.

...

2. 26 m. moterį ištinka panikos atakos. Rekomenduota pradėti gydymą klonazepamu. Kurį dozavimą rekomenduotumėte pasirinkti?

- A. 0,25 mg x 2 k./d., po 3 dienų dozę padidinti iki 1 mg x 2 k./d.
- B. 4 mg/d., po 3 dienų padidinti iki 6 mg/d.
- C. 1,5 mg/d., kasdien didinant po 0,5 mg/d.

Teisingas atsakymas – A.

3. 45 m. pacientui jau apie 10 metų kartojasi dažni nerimastingos depresijos epizodai su panikos atakomis. Vartoja antidepresantus ir alprazolamą, kurio paros dozė – 10–12 mg. Gydytojų išrašomo alprazolamo nebeužtenka, todėl jis suvartoja ir motinai gydytojų išrašomą lorazepamą, dar pavyksta gauti vaistų nelegaliai turguose. Išvykus savaitei į svečius pas gimines ir pritrūkus raminamųjų vaistų, po kelių dienų atsirado kūno drebulys, raumenų trūkčiojimai, gausus prakaitavimas, stiprūs galvos skausmai, pykinimas, tachikardija, širdies permušimai, viduriavimas, nemiga, stiprus nerimas, susijaudinimas, mirties baimė, dingio apetitas. Būsenai blogėjant išsikvietė GMP ir buvo atvežtas į ligoninę.

Kaip įvertinsite šią būseną?

Atsakymas – nutraukimo sindromas.

Nootropai

1. Kuris iš šių vaistų priklauso acetilcholinesterazės inhibitoriams?

A. Cerebrolizinas.

B. Memantinas.

C. Donepezilas.

D. Pramiracetamas.

Teisingas atsakymas – C.

2. *Klinikinė situacija.*

83 m. moteris. Būdama 21 metų ištekėjo, išaugino du sūnus, dirbo buhalterė, nuo 65 metų nebedirba. Buvusi sveika, bet 64 metų sirgo meningitu, gydyta Infekcinių ligų skyriuje.

Remiantis objektyviais duomenimis, dveji metai blogėja atmintis, tačiau dar susitvarko butą, išverda pietus, su vyru nueina į parduotuvę. Epizodiškai būna suvokimo sutrikimų, kalba, kad po kambarius bėgio-

ja žiurkės, skraido paukščiai. Dabar ėmė kalbėti, kad vyras turi meilužę, laiptinės kaimynę.

Psichikos būseną. Nepasako tiksliai datos, tik fragmentiškai papasakoja paveikslėlio siužetą, pablogėjusi trumpalaikė atmintis, piešdama laikrodį su klaidomis pažymi valandas, blogai atlieka konstrukcines ir erdvines užduotis. Kalbą supranta, rašymas nesutrikęs, bet nuskurdęs kalbos žodynas. MMSE – 20 balų.

Atlikus MRT tyrimą, matomi daugybiniai, įvairaus dydžio patologinio intensyvumo židiniai, stebimi ryškūs smegenų atrofijos požymiai.

Diagnozė – kraujagyslinė ir Alzheimerio tipo (mišrus tipas) demencija su psichopatologiniais sutrikimais.

Koks skirtinas gydymas?

- A. Donepezilas + risperidonas.
- B. Vinpocetinas.
- C. Tiapridas.
- D. Haloperidolas 10 mg/d.

Teisingas atsakymas – A.

Santrumpos

- AAP – atipiniai antipsichotikai
- AchE – acetilcholinesterazė
- AKA – antros kartos antipsichotikai
- BZD – benzodiazepinai
- EPS – ekstrapiramidinė simptomatika
- GASR – gama aminosviesto rūgštis
- MAO – monoaminooksidazė
- MM – multimodalinis
- NE – norepinefrinas
- NM – neuromediatorius
- NT – neurotransmiteris
- PD – paros dozė
- PNS – piktybinis neuroleptinis sindromas
- Rp – receptorius
- SE – serotoninas

Literatūra

1. Paškevičienė, L. (2007). Nuosprendis be teisės skūstis. *Psichiatrijos istorijos. Istorijos*, 8: 021–031.
2. Zuschlag, Z. D.; Lalich, C. J.; Short, E. B.; Hamner, M. (2016). Treatment of Psychosis in the 21st Century: A Case Report and Literature Review. *J of Psychiatric Practice*, 22(5): 410–415.
3. Shorter, E. (2009). Sakel versus Meduna: Different Strokes, Different Styles of Scientific Discovery. *J Electroconvulsive Therapy*, 25(1): 12–14.
4. Danilov, D. S. (2017). Sovremennyy vzgliad na istoriju atipičnykh antipsichotikov (A current view on the history of atypical antipsychotics). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S. S. Korsakova (S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*, 117(5): 85–93.
5. Mačiulis, V.; Šurkus, J.; Lapytė, A. (2017). *Enciklopedinis psichiatrijos terminų žodynas*. Vilnius: Presvika. P. 205.
6. Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47(1): 27–38.
7. Nutt, D. J.; Blier, P. (2016). Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Journal of Psychopharmacology. *J of Psychopharmacology*, 30(5): 413–415.
8. Köhler, S.; Heinz, A.; Sterzer, P. (2014). Depotantipsychotika: überblick und Hinweise für Praxis. *Der Nervenarzt*, 85(9): 1067–1074.
9. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: Cambridge University Press. P. 608.
10. Castillo, E. G.; Stroup, T. S. (2015). Effectiveness of Long-acting Injectable Antipsychotics: A Clinical Perspective. *Evid Based Ment Health*, 18(2): 36–39.
11. Deutschenbaur, L.; Lambert, M.; Walter, M.; Naber, D.; Huber, G. G. (2014). Pharmakologische Langzeitbehandlung schizophrener Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 85(3): 363–375.
12. Corvalho, A. F.; McIntyre, R. S. (2015). *Treatment-resistant mood disorders*. Oxford University Press. Žiūrėta 2017-11-01 per internetą: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780198707998.001.0001>.

13. Kuhn, R. (1957). Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imino-dibenzylderivat (G22355). *Schweiz. med. Wschrft*, 87: 1135–1140.
14. Abou-Saleh, M. T.; Müller-Oerlinghausen, B.; Coppen, A. (2017). Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar disorders*, 5: 11. Žiūrėta 2017-10-31 per internetą: <https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-017-008-x>.
15. Mameniškienė, R. (2011). Vaistų nuo epilepsijos farmakologija. *Neurologijos seminarai*, 15(50): 241–252.
16. Dembinskas, A. (moksl. red.) (2003). *Psichiatrija*. Vilnius: Vaistų žinios. P. 509–605.
17. Danilevičiūtė, V. (1998). *Benzodiazepinai: bendrieji benzodiazepinų vartojimo principai. Dažniausiai vartojami benzodiazepinai*. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla. P. 60.
18. Stahl, S. M. (2014). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. New York: Cambridge University Press. P. 802.
19. Bandelow, B.; Falkai, P.; Gruber, O. (2013). *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. P. 170–200.
20. Schatzberg, A.; Nemeroff, Ch. B. (2017). *Textbook of Psychopharmacology*. Fifth Edition. Washington, London: American Psychiatric Association Publishing. P. 1823.

Aldona Šiurkutė. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai. – Vilnius : Vilniaus universitetas : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. – 92 p.

ISBN 978-609-459-918-7 (skaitmeninis PDF)

Ši mokomoji knyga skiriama vientisųjų studijų programų studentams medikams, odontologams, psichologams, socialinių mokslų bakalauro studijų programų studentams, magistro studijų programų studentams psichologams, psichologams magistrantams, studijuojantiems pasirenkamąjį dalyką „Psichofarmakologijos pagrindai“, gydytojams rezidentams (psichiatrijos, vaikų ir paauglių psichiatrijos, neurologijos, geriatrijos, toksikologijos, terapijos).

Dizainerė *Jurga Tėvelienė*
Kalbos redaktorė *Dalia Blažinskaitė*
Maketavo *Ilona Švedovaitė*

Išleido Vilniaus universitetas
Vilniaus universiteto leidykla
Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius