

Hypnotiká a anxiolytiká

MUDr. Branislav Moťovský

Psychiatrická klinika FN v Trenčíne

Hypnotiká a anxiolytiká patria medzi najčastejšie predpisované lieky v medicíne. Sú vysoko účinné vo svojej indikácii, majú málo nežiaducich účinkov, no sú zaťažené rizikom rozvoja závislosti. Článok podáva ich prehľad, výhody a nevýhody jednotlivých podskupín a látok a praktické odporúčania pri ich použití.

Kľúčové slová: hypnotiká, anxiolytiká, benzodiazepíny, hypnotiká III. generácie, antihistaminiká, antidepresíva, syndróm závislosti.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (1): 42–45

Hypnotiká

Koncom 19. storočia boli ako hypnotiká a anxiolytiká používané bromidy, alkohol a opiáty. V roku 1903 bol syntetizovaný barbital, barbituráty boli preferované až do objavenia benzodiazepínov (1959 – chlórdiazepoxid). Prvé benzodiazepínové hypnotikum v pravom slova zmysle bolo objavené v roku 1964 – nitrazepam (11, 19) V súčasnosti sú pred benzodiazepínmi preferované hypnotiká III. generácie – zolpidem, zopiclon a zaleplon. Hypnotiká sú pri liečbe insomnie vysoko efektívne. Majú však riziká – v prvom rade riziko vzniku závislosti (1, 6, 8, 12,15,18). Približne 30% populácie zažíva insomniu občas, 10% chronicky (9).

Rozdelenie hypnotík

I. generácia – **barbituráty**: v súčasnosti v indikácii hypnotiká a anxiolytiká obsolentné pre ich toxicitu, nežiaduce účinky, intenzívnu autoindukciu vlastného metabolizmu a vysoké riziko rozvoja závislosti. Rovnako nebarbiturátové hypnotiká I. generácie (glutethimid, metachalon, kломethiazol, chloralhydrát, bromisoval, calci bromolactobionas, paraldehyd) sú v súčasnosti obsolentné.

II. generácia – **benzodiazepínové hypnotiká**: tabuľka č.1 (upravené podľa Švestka, 2004).

Benzodiazepínové anxiolytiká (tabuľka 2) nie sú podľa SPC zároveň aj hypnotikami (SPC – Summary of Product Characteristic – Súhrn charakteristických vlastností lieku) (20). V porovnaní s benzodiazepínovými hypnotikami majú nižšiu hypnotickú účinnosť a dlhší eliminačný polčas, sú stredne dlho – dlhodobo pôsobiace, čo vedie k väčšej reziduálnej ospalosti cez deň.

III. generácia – **zolpidem (Hypnogen, Stilnox...), zopiclon (Zopiklon...), zaleplon (Sonata, Zerene...), eszopiclon** (u nás neregistrovaný) (20).

Antihistaminiká I. generácie: **difenhydramín (Calmaben), doxylamín (Hoggar N** – u nás neregistrovaný). K ďalším antihistaminikám, ktoré majú určitý hypnotický účinok (ale podľa SPC nepatria k hypnotikám) patria **hydroxizín (Atarax) a prometazín (Prothazin)** (5, 20).

Pre farmakologickú liečbu **akútnej nespavosti** (trvanie do 4 týždňov) sa používajú: **hypnotiká III.generácie, benzodiazepínové hypnotiká a antihistaminové hypnotiká** (5).

Typy insomnie:

- s poruchou zaspávania,
- s poruchou kontinuity spánku (prerušovaný/plytký spánok),
- so skorým prebúdzaním.

Podľa týchto typov vyberáme hypnotikum – podľa eliminačného polčasu (čiže približne aj doby pôsobenia; nie sú to však identické parametre). Pre poruchy zaspávania sú vhodné hypnotiká s kratším eliminačným polčasom (napr. zolpidem, zaleplon, triazolam, midazolam), kým hypnotiká s dlhším eliminačným polčasom (napr. zopiclon, cinolazepam, difenhydramin, doxylamin) zabezpečia aj kontinuitu spánku, resp. ovplyvnia aj skoré prebúdzanie, no častejšie sa môže pri nich objaviť reziduálna denná ospalosť.

Pri akútnej neorganicknej insomnii – trvanie do 4 týždňov – sú vhodné **hypnotiká III. generácie, II. generácie alebo antihistaminové hypnotiká**. Preskripcia hypnotík by mala byť vždy sprevádzaná edukáciou, vysvetlením pravidiel spánkovej hygieny a kontroly stimulov. Je potrebné upozorniť pacienta na riziko vzniku závislosti pri pravidelnom užívaní po dobu viac ako 4–6 týždňov, najmä pri benzodiazepínoch (BZD). Doteraz, všetky hypnotiká II. a III. generácie boli určené na krátkodobé podávanie, no od roku 2005 sú v USA bez obmedzenia doby podávania povolené eszopiclon, zolpidem s predĺženým uvoľňovaním a ramelteon (10).

Pri chronickej neorganicknej insomnii – trvanie viac ako 4 týždne – je vhodná zámena hypnotík (najmä BZD) za psychofarmaká, u ktorých nie je riziko vzniku závislosti (**antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká**). Zároveň popri dodržiavaní pravidiel spánkovej hygieny a štruktúracie rytmu spánok-bdenie je vhodné začať psychoterapeutické vedenie. Nakoľko je tento článok zameraný na farmakoterapiu, na tomto mieste bližšie psychoterapeutickú liečbu insomnie a úzkostných syndrémov nerozoberáme.

Lekár predpisujúci hypnotiká musí okrem neorganicknej insomnie diferenciálne diagnosticky uvažovať – obzvlášť pri chronickej insomnii – aj o organickej insomnii a sekundárnej insom-

Tabuľka 1. Benzodiazepínové hypnotiká.

Benzodiazepínové hypnotiká pôsobiace:	Názov	Vylučovací polčas (hodiny)	Obvyklá denná dávka (v mg)
krátkodobó	triazolam (Halcion)	2–4	0,125
	midazolam (Dormicum)	1,5–2,5	7,5–15
	cinolazepam (Gerodorm)	4–9	20–40
stredne dlho	temazepam (Levanxol)	8–20	10–30
dlhodobo	flurazepam (Staurodorm)	aktívny metabolit 40–250	15–30
	nitrazepam (Nitrazepam)	18–30	5–10
	flunitrazepam (Rohypnol)	19–20	0,5–1
	quazepam (Doral, Dormalin)	aktívny metabolit 40–250	7,5–15

(upravené podľa Švestka, 2004)

nii (insomnia ako symptóm pri psychiatrických poruchách a pri somatických ochoreniach; farmakogénne isnomnie). Podľa primárnej príčiny by mal konzultovať príslušného špecialistu (kauzálna liečba). Popri liečbe kauzálnej príčiny sú veľmi osožné mnohé medikamentózne a psychoterapeutické postupy, ako pri liečbe neorganickéj insomnie.

Farmakologické vlastnosti benzodiazepínových hypnotík a anxiolytík

Mechanizmus účinku

Benzodiazepínové hypnotiká a anxiolytiká pôsobia na GABA-A/benzodiazepínovom makromolekulárnom receptore (aj hypnotiká I. a III. generácie pôsobia na tento receptor – na rôznych miestach), ktorý je spojený s chloridovým kanálom a je umiestnený na postsynaptickej časti neurónu (GABA – kyselina gamaaminomaslová). Benzodiazepínové anxiolytiká a hypnotiká agonisticky pôsobia na GABA-A/benzodiazepínovom komplexe na benzodiazepínové receptory, ktoré nazývame tiež omega receptory. Omega 1 receptor (ovplyvňuje predovšetkým spánok a anxiolýzu) je lokalizovaný v CNS, hlavne v limbickom systéme; omega 2 (anxiolytický, antikonvulzívny a myorelaxačný efekt) aj v predĺženej mieche a omega 3 v CNS a v periférii. Benzodiazepíny (BZD) pôsobia neselektívne (okrem quazepamu) na omega 1, 2 a 3 BZD receptory. Benzodiazepínové hypnotiká majú v klinickom efekte v porovnaní s ostatnými benzodiazepínmi prevahu hypnotického účinku nad účinkom anxiolytickým, antikonvulzívnym a myorelaxačným, kým pri benzodiazepínových anxiolytikách je prevaha účinku anxiolytického. BZD s eliminačným polčasom viac ako 18 hod považujeme za dlho účinné, pod 12 hod za krátko účinné, a v rozmedzí týchto časov za strednedobo účinné (18). BZD môžeme tiež deliť podľa ich miligramovej účinnosti na vysoko potentné (alprazolam, klonazepam, bromazepam, lorazepam) a nízko potentné (napr. oxazepam, chlórdiazepoxid).

Na rozdiel od uvedeného mechanizmu účinku BZD (sú agonisti GABA/BZD receptoru) je pri hypnotickom účinku antidepresív, antihistaminík a antipsychotík dôležitá blokáda postsynaptickej 5HT-2A/2C, H-1 a alfa-adrenergických receptorov (5HT-serotonín; H-histamín). Keďže neovplyvňujú GABA/BZD receptor, nemajú ani riziko rozvoja závislosti tohto typu 3, 7, 15, 18, 21.

Farmakokinetika BZD

Dĺžka účinku nie je celkom totožná s polčasom vylučovania. Dôležitá je miera lipofility, ktorá umožňuje rýchly prienik do mozgového tkaniva. Metabolizmus väčšiny BZD prebieha v pečeni najmä cestou dealkylácie a hydroxylácie – poväčšinou so vznikom aktívnych metabolitov, ktoré ďalej podliehajú metabolizácii a až potom sú ako konjugát vylúčené. Tento proces je pomalý (dlhý eliminačný polčas) a je riziko kumulácie v organizme, hlavne pri hepatopatiách a v starobe – tu treba použiť 1/3 až 1/2 nižšie dávky (pokles dealkylačnej a hydroxylačnej potencie). Naopak, konjugáciou a glukuronidáciou s následnou exkréciou obličkami sa metabolizujú len oxazepam, lorazepam, temazepam, čo je výhodou pri poruche funkcie pečene a v starobe, nakoľko glukuronidácia sa v týchto situáciách neznižuje; eliminačný polčas je relatívne krátky – cca 10 hodín (3, 10, 15).

Kontraindikácie BZD

Myastenia gravis, gravidita, laktácia, abúzus alebo syndróm závislosti aktuálne i v anamnéze (alkohol, BZD, iné drogy), akútna intoxikácia alkoholom a tlmivými látkami, syndróm spánkového apnoe – centrálny alebo obštrukčný, respiračná insuficiencia, závažná porucha pečene a obličiek, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, miešna a mozočková ataxia, porfýria

Nežiaduce účinky BZD

Denná ospalosť, zníženie výkonu pozornosti a kognitívnych funkcií, retrográdna amnézia (obzvlášť pri ultrakrátko pôsobiacich hypnotikách a v kombinácii so spánkovou depriváciou a alkoholom – najmä triazolam a zolpidem (15)), paradoxná excitácia a amenný stav s poruchami správania (predovšetkým pri ultrakrátko pôsobiacich BZD, u starších pacientov a u pacientov s organickým poškodením CNS; pri triazolame aj nebezpečné agresívne správanie (15), útlm dýchového centra, hangover efekt, rozvoj závislosti, dysartria, ataxia, vertigo, poruchy motorickej koordinácie – najmä u starších pacientov s rizikom pádov: poranenia hlavy, zlomeniny krčka femuru (diazepam 3mg/deň, alebo jeho ekvivalent zvyšuje riziko pádov o 50%) (1). Hypotenzia, rebound anxieta a insomnia, teratogénny potenciál (v globále vyšší než pri antidepresívach a antipsychotikách), toxický vplyv na plod v gravidite a na dieťa pri laktácii.

Hypnotiká III. generácie

Tzv. „Z“ zlúčeniny – zopiclon, zolpidem, zaleplon a eszopiclon (posledný u nás nere-

gistrovaný) (1, 3, 10, 18, 20). Oproti benzodiazepínom majú priaznivejší vplyv na architektúru spánku, preto majú podstatne nižší výskyt rebound insomnie a anterogradnej amnézie. Sú pomerne dobre tolerované a mávajú menej často hangover efekt. Menej tlmia dýchacie centrum a minimálne potencujú účinok alkoholu. Majú rýchly nástup účinku (15–45 min), ťažké/tučné jedlo pred užitím lieku môže účinok oneskoriť o 1 hodinu (15). Nemajú farmakologicky relevantné metabolity, metabolizujú sa cez CYP 3A3/4. „Z“ zlúčeniny sú chemicky odlišné od BZD, no pôsobia na omega 1 a omega 2 (benzodiazepínové) receptory. Profil nežiaducich účinkov a kontraindikácií „Z“ zlúčenín v porovnaní s BZD je podstatne výhodnejší. Riziko vzniku závislosti je podstatne menšie ako pri BZD, no v zásade existuje, preto platia v tomto zmysle rovnaké odporúčenia ako pri benzodiazepínových hypnotikách – užívanie maximálne 4–8 týždňov.

Zopiclon – pôsobí hlavne na omega 1 receptory, no aj na omega 2, takže má okrem hypnotických aj mierne myorelaxačné, antikonvulzívne a anxiolytické účinky. Polčas eliminácie je 4–7 hodín a je vhodný na liečbu porúch zaspávania a kontinuity spánku. Na druhý deň po užití sa objavuje ako nežiaduci účinok (NÚ) kovová pachuť v ústach. Dávkovanie 3,25–15 mg.

Zolpidem – pôsobí selektívne na omega 1 receptory. Ultrakrátko pôsobiace hypnotikum (polčas eliminácie 1–3,5 hodiny), vhodný pri poruchách zaspávania. Po podaní sa môže ako NÚ objaviť diplopia. Dávkovanie 5–20 mg. Pri nižšej dávke večer a pri vyhnutí sa kojeniu v priebehu noci, je prípustný pre kojace matky (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs) (1).

Zaleplon – selektívny pre omega 1 receptory; ultrakrátko pôsobiace hypnotikum (polčas eliminácie 1 hodina), vhodný pri poruchách zaspávania. Dávkovanie 5–10 mg.

Antihistaminiká I. generácie

Difenhydramín, doxylamín (len tieto dve farmaká spomedzi antihistaminík sú podľa SPC hypnotiká; u nás je registrovaný len difenhydramín), *hydroxyzín, prometazín* (5). Ich hypnotický účinok je sprostredkovaný blokádou H-1 histamínových receptorov v CNS. Popri tom majú aj účinok anticholinergný, hydroxyzín blokuje aj S2 a alfa receptory. Z blokády uvedených receptorov vyplývajú NÚ (blokáda H-1 spôsobuje somnolenciu, hypotenziu a hyperorexiu). V porovnaní s hypnotikami

II. a III. generácie ich hypnotická účinnosť je menšia a majú anticholinérgne a antihistaminové nežiadúce účinky, no nie je pri nich riziko vzniku závislosti tohto typu (3). Vzhľadom na dĺžku ich eliminačného polčasu sú vhodné okrem poruchy zaspávania aj na ovplyvnenie nedostatočného spánku v jeho neskorších fázach. Popri hypnotickom účinku majú aj iné terapeutické účinky – anti alergické, anti-pruriginózne, anti-vertiginózne, antiemetické, bývajú súčasťou zmesí proti chrípke a kašľu. V psychiatrii sa tiež používajú na liečbu neuroleptikami podmienených extrapyramídových symptómov – akútna dystónia, akútna akatázia, akútny parkinsonizmus. U nás dlho registrovaný promethazin (Prothazin) je často používaný v tejto indikácii, hoci tento efekt podľa odborných zdrojov býva spochybňovaný, respektíve negovaný, kým difenhydramín (Calmaben), u nás registrovaný predminulý rok ako hypnotikum, je zahrnutý (napr. podľa amerických učebníc psychiatrie (8, 15) aj do skupiny liekov považovaných za prvú voľbu v liečbe akútnej dystónie podmienenej antipsychotikami.

Iné hypnoticky účinné látky

Melatonín, L-tryptofán, rastlinné preparáty (valeriána, medovka lekárska, kava-kava) účinnosť slabá, resp. sporná a nie dostatočne overená (3, 14, 16).

Ramelteon (Rozerem) je nové hypnotikum, agonista melatonínových receptorov a používa sa pri liečbe poruchy zaspávania. Ovplyvňuje cyklus spánok-bdenie. Melatonín

je hormón tvoriaci sa v glandula pinealis v noci, svetlo jeho tvorbu inhibuje. Maximálna koncentrácia sa dosahuje 30–90 minút po podaní, eliminačný polčas je 1–2,6 hodiny. Obvyklá dávka – 8 mg 30 minút pred uložením do postele (15).

Iné psychofarmaká pôsobiace hypnoticky

Antidepresíva: mirtazapín, nefazodon, trazodon, amitriptylín, dosulepín, doxepín, mianserin.

Antipsychotiká: najčastejšie odporúčané podľa literatúry – klasické sedatívne neuroleptiká – chlórprotixen, thioridazín (u nás má zrušenú registráciu), levomepromazín (výrazné NÚ – hypotenzia, riziko pádov, pretrvávajúca výrazná somnolencia počas dňa). Z atypických antipsychotík má intenzívnejší hypnotický účinok olanzapín, quetiapín, risperidon, klozapín.

Na antidepresíva a antipsychotiká nevzniká závislosť, preto sú indikované pri chronických neorganických insomniách alebo pri neorganických insomniách nereagujúcich na hypnotiká 2. a 3. generácie a u osôb so závislosťou v anamnéze alebo aktuálne a tiež pri poruchách osobnosti (najmä impulzívnych, hraničných a dissociálnych). Pokiaľ je insomnia súčasťou psychickej poruchy (depresie, psychózy, neurózy...), maximum dávky antidepresíva alebo antipsychotika sa presúva na noc (2).

Ovplyvnenie spánkovej architektúry

Barbituráty a benzodiazepíny predlžujú spánok takmer výhradne zmnožením 2NREM

štádia spánku, a potlačujú REM spánok a 3+4NREM spánok. Práve REM a 3+4NREM spánok sú pre zotavenie mentálnych a somatických funkcií počas spánku najdôležitejšie. Preto aj napriek tomu, že pacient s BZD spí napríklad 8 hodín, cíti sa neosviežený, unavený a spánok vníma ako nedostatočný a snenie, krátkodobá pamäť a tvorba trvalých pamäťových stôp je u neho potlačená. Zolpidem, zopiclon a zaleplon neovplyvňujú 2NREM štádium a celkovú dobu spánku predlžujú predovšetkým zmnožením 3+4NREM spánku, pričom REM spánok nepotláčajú. Majú teda najvýhodnejší profil architektúry spánku zo všetkých hypnotík. Anticholinérgny efekt (antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká) redukuje množstvo REM spánku a oddaľuje nástup prvej REM epizódy (3, 10, 11, 15, 18, 19, 21).

Anxiolytiká

Benzodiazepínové anxiolytiká

Ich indikáciou je rýchle ovplyvnenie úzkosti, strachu, intrapsychickej tenzie a psychomotorického nepokoja rôznej etiológie: neurotické, fóbické, úzkostné, somatoformné, adaptačné poruchy; posttraumatická stresová porucha (PTSP), panická porucha, agorafóbia, generalizovaná úzkostná porucha, sociálna fobia (SF). V doposiaľ uvedených diagnostických jednotkách je obzvlášť potrebná aj špecifická psychoterapia (3, 15), resp. aj serotonínérgne antidepresíva. Ďalšie indikácie BZD: úzkostné stavy a stavy psychomotorického nepokoja pri schizofrénii, depresii, mánii, organickom poškodení CNS, abstinenčné syndrómy, in-

Tabuľka 2. Benzodiazepínové anxiolytiká.

Látka	Obvyklá dávka v mg/deň	Eliminačný polčas (hod)	Ekvivalent (mg/deň)	Poznámka
alprazolam (Neurol, Xanax...)	1–2	14 (6–20)	0,5	málo sedujúci, rýchlo pôsobiaci – p.o., antipanický efekt, susp. rizikovejší pre abstinenčné príznaky spomedzi BZD
oxazepam (Oxazepam)	10–30	8 (5–15)	15	menej sedujúce, pomalšia resorpcia p. o., bez kumulácie, vhodný u starých ľudí a pri hepatopatii
tofizopam (Grandaxin)	50–300	6	30	Málo sedujúce
medazepam (Ansilan, Rudotel)	10–30	50–200	10	
Chlordiazepoxid (Defobin, Elenium)	10–50	12 (6–30)	10	používaný pri alkoholovom abstinenčnom syndróme
klobazam (Frisium)	10–30	18 (9–77)		
Bromazepam (Lexaurin)	3–6(12)	12	3	
klorazepat (Tranxene)	15–60	60	7,5	viac sedujúce
diazepam (Diazepam, Apaurin...)	5–30	50–200	5	viac sedujúce, p.o. rýchly nástup účinku, antiepilept. úč., alkoholový abstinenčný sy., susp. rizikovejší pre abstinenčné príznaky spomedzi BZD
lorazepam (Tavor)	2–6	12 (8–25)	1	účinný pri katatonii, pri výraznom nepokoji (psychózy, intoxikácie drogami), rýchly nástup účinku; susp. rizikovejší pre abstinenčné príznaky spomedzi BZD; u nás nie je registrovaný
klonazepam (Rivotril)	2–6	34	0,25	pomalý nástup účinku p.o., antiepileptikum

(upravené podľa Švestka, 2004; Bazire, 2005; Ereshefsky, 1996; Racagni, 1997, (15, 16).

somnia, epilepsia, kŕčovité stavy, svalové spazmy a spasticita, akatízie pri extrapyramídových NÚ po antipsychotikách. BZD majú indikáciu aj pri viacerých somatických ochoreniach a medicínskych zákrokoch. Nástup ich anxiolytického a tlmiaceho účinku je rýchly. Pri anxiolytikách by sa nemali súčasne podávať viaceré preparáty z benzodiazepínovej rady. BZD by mali byť v čo najnižšej ale účinnej dávke a ich kontinuálne podávanie by nemalo presiahnuť viac ako 4–6 týždňov – najmä z dôvodu rizika vzniku závislosti; alebo podávať intermitentne (1, 3). Pri dlhobehnej potrebe podávania benzodiazepínov je na mieste do liečby zakomponovať psychoterapiu a BZD by mali byť postupne vysadené alebo vymenené za psychofarmaká bez rizika vzniku závislosti. Pri úzkostných poruchách často bývajú nasadené BZD a SSRI súčasne, pričom s nástupom účinku SSRI sa BZD postupne vysadia (1, 3, 8, 15, 18).

Z BZD len lorazepam a midazolam majú po i. m. podaní rýchlu a spoľahlivú absorpciu (15); napr. pri i. m. podaní diazepam (čo býva veľmi častá ordinácia) je bežný oneskorený a slabší nástup účinku ako pri podaní p. o. Najviac overované pri úzkostných poruchách sú klonazepam a alprazolam. Riziko vzniku závislosti pri dlhodobom podávaní je nižšie pri panickej poruche a generalizovanej úzkostnej poruche ako pri SF a PTSP. Efekt BZD pri obsedantno-kompulzívnej poruche (OKP) a PTSP je sporný, nie sú liekmi 1. voľby (6, 13).

Závislosť a abstinenčné prejavy sa môžu prejavovať už aj po 4-mesačnom užívaní benzodiazepínových hypnotík (3) 25 % osôb nad 60 rokov v Nemecku nadužíva BZD a 11 % obyvateľstva USA ich užíva každý rok. Abstinenčný syndróm po náhlom vysadení sa objaví u 50 % pacientov užívajúcich BZD dlhšie ako 1 rok, ale len u 5 % užívajúcich kratšie ako 3 mesiace (18). Doba vzniku abstinenčných prejavov od poslednej dávky (hodiny až 10 dní) závisí od dávky a polčasu eliminácie lieku (1, 3, 15, 18).

Hydroxyzín – antihistaminikum I. generácie (pozri časť o hypnotikách), v celkovej dennej dávke 50–300 mg, v porovnaní s benzodiazepínmi má slabší anxiolytický účinok a viac NÚ, no je bez rizika vzniku závislosti (3, 8, 15, 18).

Buspiron – nebenzodiazepínové anxiolytikum, agonizuje pre/postsynapticky 5-HT_{1A} receptory. Jeho účinok sa však objavuje až po 2–4 týždňoch kontinuálneho podávania, dávku treba titrovať a podávať 3x denne. Neovplyvňuje insomniu. Jeho účinnosť je

potvrdená len pre generalizovanú úzkostnú poruchu (napriek tomu v praxi je používaný pri rôznych poruchách s úzkosťou); je neúčinný pri panickej poruche, sociálnej fóbii, OKP a PTSP, nezmierni abstinenčný syndróm od alkoholu a BZD. Výhodou je, že nevzniká od neho závislosť ani pri dlhodobom podávaní. Môže zlepšovať SSRI indukované sexuálne dysfunkcie; ostatné NÚ sú podobné ako pri SSRI. Efekt sa očakáva v dávke nad 30 mg/deň, môže byť slabší ako pri BZD (1, 3, 6, 15, 18).

Antidepresíva – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI: *citalopram, escitalopram, sertralin, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin*) podľa SPC nepatria k anxiolytikám (20), no sú vysoko účinné (a aj indikované) pri generalizovanej úzkostnej poruche, panickej poruche, agorafóbii, SF (v uvedených indikáciách aj venlafaxin a tricyklické antidepresíva – TCA), PTSP, OKP. V týchto indikáciách sú liekmi prvej voľby. Majú sa podávať dlhodobo (12–24 mesiacov, i viac), efekt sa dostavuje s odstupom 4–12 týždňov. Nie sú vhodné na bezprostredné tlmenie úzkosti a nepokoja (podobne ako buspiron). TCA majú pri úzkostných poruchách užšie indikačné spektrum než SSRI. Inhibítory monoaminoxidázy sú indikované pri sociálnej fóbii. Z TCA je pri OKP indikovaný klomipramín (1, 3, 6, 15, 18). Dávky AD pri úzkostných poruchách (panická porucha, sociálna fobia...) sú obvykle vyššie ako pri depresívnej epizóde, najvyššie sú pri OKP. Efekt farmakoterapie pri PTSP býva nižší ako pri ostatných úzkostných poruchách (6).

Antipsychotiká tiež nepatria podľa SPC k anxiolytikám (20) (pozri aj časť o hypnotikách). Klasické neuroleptiká v nižších dávkach majú anxiolytické účinky, no pre svoje NÚ sú však málo používané (s výnimkou psychotickéj úzkosti). Nádejnejšie môžu byť atypické antipsychotiká často používané v augmentácii pri PTSP a OKP (6, 13, 18).

Rovnako **beta-blokátory** – nie sú anxiolytiká, ale používajú sa na tlmenie telesných prejavov tenzie, úzkosti a strachu – palpitácie, tachykardia, hnačky, hyperventilácia, potenie, tremor (rečníci, hudobníci, chirurgovia – pred výkonom; pri sociálnej fóbii, pri panickej poruche...); neovplyvňujú psychickú zložku úzkosti. Vhodné sú lipofilné beta-blokátory, majú lepší prienik do CNS – propranolol (30–40 mg/deň), metoprolol, pindolol, metipranolol. Sú účinné aj pri redukcii tremoru pri liečbe litiom a pri liečbe poneuroleptickej akatízie (1, 6, 13, 18).

Pri liečbe úzkostných porúch boli skúmané aj novšie antiepileptiká – gabapentin, tiagabín, topiramát. Pregabalin (Lyrica) je indikovaný na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy. (2, 20).

Literatúra

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Mark Allen Publishing Ltd, Nr Salisbury, Wilts, UK, 2005.
2. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Auflage. Springer Medizin. Verlag, Heidelberg, 2007
3. Benkert O, Hippus H. Príručka psychiatrickej farmakoterapie. Vydavateľstvo F, Trenčín 2002.
4. Carscadon M, Dement W, Mitler M, Guilleminault C, Zarcone V, Spiegel R: Self report versus sleep laboratory findings in 122 drug free subjects with the complaint of chronic insomnia. Am. J. Psychiatry 1976; 133: 1382–1388.
5. Červená KA, Závěšická L. Nespavosť in Seifertová D, Praško J, Hoschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. Academia Medica Pragensis. Praha, 2004.
6. Edwards DM, Hale KL, Maddux RE, Rapaport MH. Anxiolytic Drugs. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds) Psychiatry 3. ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
7. Kriška M a kol. Riziko liečiv v medicínskej praxi. Bratislava: Slovak Academic Press 2000.
8. Meebs TW, Jeste DV. Inducted Movement Disorders. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds). Psychiatry 3. ed., West Sussex, Wiley-Blackwell 2008.
9. National institutes of health state of the science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. 2005; 28:1049–1057.
10. Neubauer DN. Pharmacologic Treatment of Insomnia. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds). Psychiatry 3. ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
11. Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Praha: Maxdorf Jessenius 1997, 225 s.
12. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CH, Kupfer DJ. Benzodiazepiny a zolpidem u chronické nespavosti. JAMA-CS. 1998; 6(4): 255–262.
13. Nutt D, Ballenger J. Anxiety disorders. Lundbeck Institute. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2005.
14. Reite M. Sleep disorders in psychiatric practice. In: Psychiatric secrets, 2. Edition. Jacobson JL, Jacobson AM. (eds). Hanley and Belfus INC., Philadelphia 2001.
15. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan-Sadock's Synopsis of Psychiatry, 10. edition, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2007.
16. Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL. Assessment and Management of Insomnia. JAMA 2003; 289(19): 2475–2479.
17. Schopf J. Psychiatrie für die Praxis. Berlin: Springer 1996.
18. Švestka J. Hypnotika; Anxiolytika. In: Hoschl C, Libiger J, Švestka J. (Eds) Psychiatrie. Praha: Tigris 2004.
19. Švestka J. Psychofarmaka v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 1995.
20. Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok. (www.sukl.sk), (stav k 18. 1. 2009) Bratislava, Slovenská republika.
21. Wilson S, Nutt D. Sleep disorders. Lundbeck Institute. Oxford University Press 2008.

MUDr. Branislav Motovský
Psychiatrická klinika FN v Trenčíne
Legiónárska 28, 911 01 Trenčín
motovskymb@stonline.sk

