

KAPLAN & SADOCK

TERAPIA

FARMACOLOGICĂ

ÎN PSIHIATRIE

GHID PRACTIC

SAMOON AHMAD, M.D.

Clinical Professor
Department of Psychiatry
NYU Grossman School of Medicine
New York, New York

EDITORI:

Dr. Gheorghe P. Cuculici
Dr. Anca W. Gheorghiu-Grigorescu

EDITURA MEDICALĂ CALLISTO



Cuprins

Dedicație	v
Prefață	vi
Mulțumiri	ix
Index după denumirea generică a medicamentului	xii

Capitol 1:	Principiile generale ale psihofarmacologiei	1
Capitol 2:	Liganzii receptorilor α -adrenergici	27
Capitol 3:	Antagoniștii receptorilor β -adrenergici	38
Capitol 4:	Agenți anticolinergici	45
Capitol 5:	Anticonvulsivante	51
Capitol 6:	Antihistaminice	67
Capitol 7:	Barbiturice și medicamente cu acțiune similară	73
Capitol 8:	Benzodiazepine și medicamente care acționează asupra receptorilor GABA	83
Capitol 9:	Bupropion	101
Capitol 10:	Buspirona	107
Capitol 11:	Inhibitorii canalelor de calciu	111
Capitol 12:	Canabis	115
Capitol 13:	Marijuana	135
Capitol 14:	Canabidiol (CBD)	151
Capitol 15:	Carbamazepina și oxcarbazepina	157
Capitol 16:	Inhibitorii colinesterazei, memantina și aducanumab	167
Capitol 17:	Disulfiram și acamprosac	178
Capitol 18:	Agoniștii receptorilor dopaminergici și precursori	183
Capitol 19:	Antagoniștii receptorilor dopaminergici (antipsihotice de generația întâi)	193
Capitol 20:	Lamotrigina	213
Capitol 21:	Ketamina	217
Capitol 22:	Litiul	223
Capitol 23:	Medicamente pentru insomnie și somnolență diurnă excesivă	240

Capitol 24:	Metilendioximetamfetamina	259
Capitol 25:	Mirtazapina	265
Capitol 26:	Inhibitorii monoaminoxidazei	269
Capitol 27:	Nefazodona și trazodona	278
Capitol 28:	Agoniștii receptorilor opioizi: metadona, buprenorfina și tramadolul	287
Capitol 29:	Antagoniștii receptorilor opioizi: naltrexona, nalmefenul și naloxona	298
Capitol 30:	Medicamente pentru disfuncția sexuală	308
Capitol 31:	Psihedelice	313
Capitol 32:	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei	321
Capitol 33:	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	333
Capitol 34:	Antipsihotice de generația a doua sau atipice (antagoniști ai serotoninei și dopaminei, modulatori și medicamente cu acțiune similară)	358
Capitol 35:	Medicamente simpatomimetice și atomoxetina	402
Capitol 36:	Hormonii tiroidieni	415
Capitol 37:	Antidepresive triciclice și tetraciclice	418
Capitol 38:	Valproatul de sodiu	430
Capitol 39:	Suplimente alimentare și nutraceutice (alimente funcționale)	438
Capitol 40:	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic	456
Capitol 41:	Medicamente pentru slăbit	468
Capitol 42:	Tulburări de mișcare induse de medicamente	484
Capitol 43:	Testarea farmacogenomică	495
Capitol 44:	Proceduri de stimulare cerebrală sau neuromodulare	501

Index	511
Despre autor	527



Tabel A—continuare
Index după denumirea generică a medicamentului

Denumire generică	Denumire comercială	Titlul capitolului	Număr capitol
Tiotixen	Navane	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Antagoniștii receptorilor dopaminergici (antipsihotice de generația întâi)	40, 19
Tiagabină	Gabitril	Anticonvulsivante	5
Tirzepatidă	Mounjaro	Medicamente pentru slăbit	41
Topiramat	Topamax	Anticonvulsivante; Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Medicamente pentru slăbit	5, 40, 41
Tramadol	Ultram	Agoniștii receptorilor opioizi: metadona, buprenorfina și tramadolul	28
Tranilcipromină	Parnate	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Inhibitorii monoamin-oxidazei	40, 26
Trazodonă	Desyrel, Olepro	Nefazodona și trazodona; Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic	27, 40
Triamteren	Dyrenium, Cozaar	Litiul	22
Triazolam	Halcion	Benzodiazepine și medicamente care acționează asupra receptorilor GABA	8
Trifluoperazină	Stelazine	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Antagoniștii receptorilor dopaminergici (antipsihotice de generația întâi)	40, 19
Trihexifenidil	Artane, Trihexane, Trihexy-5	Agenti anticolinergici	4
Trimipramină	Surmontil	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Antidepresive triciclice și tetraciclice	40, 37
Valbenazină	Ingrezza	Tulburări de mișcare induse de medicamente	42
Valproat de sodiu	Depakene, Depakote	Valproatul de sodiu	38
Acid valproic	Depakene	Valproatul de sodiu	38
Vardenafil	Levitra	Principiile generale ale psihofarmacologiei; Medicamente pentru disfuncția sexuală	1, 30
Venlafaxină	Effexor	Principiile generale ale psihofarmacologiei; Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei	1, 32
Verapamil	Calan, Isoptin	Inhibitorii canalelor de calciu; Principiile generale ale psihofarmacologiei	11, 1
Vilazodonă	Vuibryd	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	33
Viloxazină	Qelbree	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei	32
Warfarină	Coumadin	Valproatul de sodiu	38
Yohimbina	N/A	Liganzii receptorilor α -adrenergici	2
Zaleplon	Sonata	Benzodiazepine și medicamente care acționează asupra receptorilor GABA	8
Ziprasidonă	Geodon	Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Antipsihotice de generația a doua sau atipice (antagoniști ai serotoninei și dopaminei, modulatori și medicamente cu acțiune similară)	40, 34
Zolpidem	Ambien	Benzodiazepine și medicamente care acționează asupra receptorilor GABA	8
Zonisamidă	Zonegran	Anticonvulsivante; Evaluarea și tratamentul obezității și al sindromului metabolic; Medicamente pentru slăbit	5, 40, 41



Principiile generale ale psihofarmacologiei

1

Introducere

Din punct de vedere istoric, psihofarmacologia este considerată a fi strict din domeniul biologiei. Tratamentul tulburărilor psihiatrice necesită mai mult de o singură abordare, iar eliminarea conceptului de implementare a psihofarmacologiei în combinație cu alte modalități ar fi în detrimentul pacienților noștri. Propun ca conceptul de psihofarmacologie psihodinamică să depășească această barieră și chiar să ajute pacienții să înțeleagă complexitatea principiilor psihofarmacologice.

Acest concept a devenit mai relevant, deoarece numeroase medicamente din arsenalul nostru sunt aprobate de FDA (Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente) pentru mai multe afecțiuni și sunt adesea utilizate în afara indicațiilor aprobate pentru o serie de alte afecțiuni. Explicarea acestor aspecte științifice complexe, inclusiv utilizarea aprobată de FDA versus utilizarea în afara indicațiilor, necesită o abordare psihodinamică abilă, în special în cazul pacienților care au rețineri legate de efectele secundare pe termen lung, dependența și simptomele de sevraj și care pot fi deosebit de reticenti în ceea ce privește utilizarea acestor medicamente în afara indicațiilor aprobate.

Având în vedere cele menționate mai sus, este evident că fiecare medic ar trebui să cunoască principiile de bază ale psihofarmacologiei, inclusiv farmacodinamica și farmacocinetica, și să fie capabil să explice aceste noțiuni complicate pacientului în termeni simpli. Odată cu progresul psihofarmacologiei, a avansat și înțelegerea noastră asupra complexității profilurilor receptorilor și interacțiunilor medicamentoase. Acest lucru este deosebit de important în prezent, deoarece utilizarea medicamentelor care erau considerate odată tabu și pur recreative, fără indicații medicale aprobate, devine din ce în ce mai acceptabilă. Cel mai notabil exemplu este canabisul, indiferent dacă conține delta-9 tetrahidrocanabinol (THC) intoxicant sau doar canabidiol (CBD) neintoxicant. Cu toate acestea, stigmatele se disipează în ceea ce privește multe medicamente care erau considerate odată nu numai ilegale, ci și extrem de periculoase. Utilizarea LSD (dietilamida acidului lisergic), psilocibinei, 3,4-metilendioxi-metamfetaminei (MDMA), ketaminei și a multor altor substanțe este acum cercetată pentru diverse afecțiuni medicale și psihiatrice. Mulți pacienți le folosesc deja pe cont propriu pentru tratamentul durerii cronice, tulburărilor de somn și altor afecțiuni. Produsele CBD sunt disponibile pe piață.

Deși tabuurile legate de aceste medicamente sunt în scădere, ele prezintă în continuare pericole atunci când sunt folosite fără supraveghere, iar multe dintre ele pot interacționa cu diverse medicamente psihotrope și pot provoca reacții adverse dacă nu se ajustează doza în mod corespunzător. Un exemplu relevant este CBD, care poate afecta sistemul enzimatic citocrom P450 (CYP) al ficatului și necesită o monitorizare atentă a funcției hepatice. Înțelegerea acestor noi

evoluii importante și capacitatea de a transmite aceste informații pacienților nu sunt doar necesare din punct de vedere medical, ci sunt vitale pentru bunăstarea lor. Capitolul de față abordează principiile de bază ale psihofarmacologiei și cuprinde unele dintre conceptele mai noi, precum testarea farmacogenetică și relevanța ei pentru practica clinică. De asemenea, include o secțiune privind aprobarea medicamentelor și procesul de reglementare, precum și utilizarea lor la populații speciale.

Din punct de vedere istoric, medicamentele psihiatrice au fost clasificate în patru clase principale.

1. Medicamente antipsihotice sau neuroleptice pentru tratarea psihozei
2. Medicamente antidepressive pentru tratarea depresiei
3. Medicamente antimaniacale sau stabilizatoare ale dispoziției pentru tratarea tulburării bipolare
4. Medicamente anti-anxietate sau anxiolitice pentru tratarea stărilor de anxietate (care în doze mari sunt eficiente și ca hipnotice)

Această clasificare este problematică din următoarele motive. În prezent, majoritatea medicamentelor psihiatrice au numeroase indicații și sunt utilizate pentru tratarea unei varietăți de tulburări. În plus, multe medicamente non-psihiatrice sunt utilizate în prezent pentru tratarea unor afecțiuni psihiatrice. De exemplu, propranololul este adesea folosit pentru tratarea tulburării anxioase sociale, în timp ce prazosinul s-a dovedit a fi eficient în tratarea coșmarurilor în tulburarea de stres post-traumatic (PTSD). Mai jos sunt enumerate alte câteva motive care complica și mai mult această metodă de clasificare.

1. Medicamentele introduse ca tratament pentru schizofrenie, agenți precum antipsihoticele de generația a doua (SGA), sunt indicate și pentru tulburările bipolare și depresive.
2. Medicamentele din toate cele patru categorii sunt utilizate pentru tratarea simptomelor și tulburărilor precum insomnia, tulburările de comportament alimentar, tulburările de comportament asociate cu demența și tulburările de control al impulsurilor.
3. Medicamente precum clonidina (Catapres), propranolol (Inderal), verapamil (Isoptin), modafinil (Provigil) și gabapentin (Neurontin) pot trata eficient o varietate de tulburări psihiatrice și nu se încadrează ușor în clasificarea tradițională.
4. Unii termeni psihofarmacologici descriptivi sunt arbitrari și au sensuri care se suprapun. De exemplu, anxioliticele reduc anxietatea, sedativele produc un efect calmant sau relaxant, iar hipnoticele induc somnul. Însă majoritatea anxioliticelor funcționează ca sedative și în doze mari pot fi utilizate ca hipnotice, iar toate hipnoticele, în doze mici, pot fi utilizate pentru sedarea în timpul zilei.

Clasificare

În ultima perioadă, definiția medicamentelor psihotrope a evoluat și, în loc să fie descrise în funcție de indicațiile clinice, sunt clasificate în funcție de mecanismul de acțiune. Aceasta reprezintă o schimbare fundamentală în gândirea psihiatrică. Este de preferat să se considere medicamentele din perspectiva acțiunilor lor farmacologice, mai degrabă decât din perspectiva indicațiilor terapeutice,

deoarece acestea se schimbă și se suprapun adesea. Totuși în ciuda acestor preocupări, majoritatea clinicienilor tind să adere la clasificarea mai veche. Acest volum utilizează clasificarea în care fiecare medicament este discutat în funcție de categoria sa farmacologică. Fiecare medicament este descris în funcție de acțiunile sale farmacologice, inclusiv farmacodinamica și farmacocinetica. Sunt discutate, de asemenea, indicațiile, contraindicațiile, interacțiunile medicamentoase și efectele secundare adverse. Tabelul A (vezi p. xii) enumeră fiecare medicament psihotrop în funcție de denumirea generică, denumirea comercială și titlul și numărul capitolului în care este discutat.

Acțiuni farmacologice

Principalii factori determinanți ai efectelor clinice ale unui medicament asupra unui individ sunt determinați de proprietățile sale farmacocinetice și farmacodinamice. În termeni simpli, farmacocinetica descrie *felul în care acționează organismul asupra medicamentului*, iar farmacodinamica descrie *felul în care acționează medicamentul asupra organismului*. Datele farmacocinetice urmăresc *absorbția, distribuția, metabolismul și excreția* medicamentului în organism. Datele farmacodinamice măsoară *efectele* medicamentului asupra celulelor din creier și din alte țesuturi ale organismului.

Farmacocinetică

Absorbție. Medicamentele ajung la creier prin fluxul sanguin. Medicamentele administrate pe cale orală se dizolvă în lichidul tractului gastrointestinal (GI) — în funcție de liposolubilitatea lor și de pH-ul local al tractului GI, motilitatea și suprafața acestuia — și sunt apoi absorbite în sânge.

Aciditatea gastrică poate fi redusă de inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi omeprazol (Prilosec), esomeprazol (Nexium) și lansoprazol (Prevacid); de blocanții receptorilor H₂ ai histaminei, cum ar fi cimetidina (Tagamet), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid) și ranitidina (Zantac); sau de antiacide. Motilitatea gastrică și intestinală poate fi încetinită de anticolinergice sau crescută de antagoniștii receptorilor dopaminei (DRA), cum ar fi metoclopramidul (Reglan). Și alimentele pot crește sau scădea rata și gradul de absorbție a medicamentelor.

De regulă, administrarea parenterală poate atinge concentrații plasmatice terapeutice mai rapid decât administrarea orală. Însă unele medicamente sunt emulsionate în mod deliberat într-o matrice purtătoare insolubilă pentru administrare intramusculară (IM), ceea ce duce la eliberarea treptată a medicamentului pe parcursul a câteva săptămâni. Acestea sunt numite preparate *depot*. Administrarea intravenoasă (IV) este cea mai rapidă cale de a atinge concentrații terapeutice în sânge, dar prezintă și cel mai mare risc de efecte adverse bruște și potențial letale.

Distribuție și biodisponibilitate. Medicamentele care circulă legate de proteinele plasmatice sunt numite *legate de proteine*, iar cele care circulă nelegate sunt numite *libere*. Numai fracțiunea liberă poate traversa bariera hematoencefalică.

Distribuția unui medicament în creier este determinată de fluxul sanguin regional cerebral, de bariera hematoencefalică și de afinitatea medicamentului pentru receptorii săi din creier. Fluxul sanguin cerebral crescut, liposolubilitatea

crescută și afinitatea crescută pentru receptori favorizează acțiunile terapeutice ale medicamentului.

Volumul de distribuție al unui medicament este o măsură a spațiului aparent din organism disponibil pentru a conține medicamentul, care poate varia în funcție de vârstă, sex, conținutul de țesut adipos și starea de boală. Un medicament intens liposolubil, cum ar fi diazepamul (Valium), distribuit pe scară largă în țesutul adipos, poate avea o durată scurtă de activitate clinică, în ciuda unui timp de înjumătățire foarte lung.

Biodisponibilitatea se referă la fracțiunea din cantitatea totală de medicament administrată care poate fi recuperată ulterior din fluxul sanguin. Biodisponibilitatea este o variabilă importantă, deoarece reglementările FDA specifică faptul că biodisponibilitatea unui preparat generic poate diferi de cea a preparatului original (de marcă) cu cel mult 30%.

Metabolizare și excreție

Căi metabolice. Cele patru căi metabolice principale ale medicamentelor sunt *oxidarea, reducerea, hidroliza și conjugarea*. Metabolizarea produce de obicei metaboliți inactivi care sunt excretați cu ușurință. Însă metabolizarea transformă și multe promedicamente inactivate în metaboliți activi terapeutic.

Ficatul este principalul loc al metabolizării, iar bila, materiile fecale și urina sunt principalele căi de excreție. Medicamentele psihotrope pot fi excretate și prin transpirație, salivă, lacrimi și lapte matern.

Cuantificarea metabolizării și excreției. Cei 4 parametri importanți privind metabolizarea și excreția sunt momentul *concentrației plasmatice maxime, timpul de înjumătățire, efectul de prim pasaj hepatic și clearance-ul (eliminarea)*.

Timpul dintre administrarea unui medicament și atingerea *concentrației plasmatice maxime* variază în funcție de calea de administrare și de rata de absorbție.

Timpul de înjumătățire al unui medicament este timpul necesar pentru ca metabolizarea și excreția să reducă la jumătate o anumită concentrație plasmatică. Acesta nu este același lucru cu durata de acțiune. Efectele clinice ale unui medicament pot persista mult timp după ce medicamentul a fost eliminat din organism. Un medicament administrat în mod constant la intervale de timp mai scurte decât timpul său de înjumătățire va atinge 97% din concentrația plasmatică de echilibru după cinci timpi de înjumătățire.

Efectul de prim pasaj se referă la metabolizarea inițială a medicamentelor administrate pe cale orală în circulația portală a ficatului și reprezintă fracțiunea de medicament absorbit care ajunge în circulația sistemică fără a fi metabolizat.

Clearance-ul este o măsură a cantității de medicament eliminată din organism într-o anumită perioadă de timp.

Testarea farmacogenomică. Farmacogenomica poate contribui la o mai bună înțelegere a modului în care genele noastre influențează răspunsul la tratamentele farmacologice. O astfel de abordare individualizată poate reduce riscul de efecte secundare pentru pacient și implicit poate conduce la o complianță mai bună și la șanse îmbunătățite de răspuns la tratament.

Mai multe companii oferă acum teste farmacogenetice, deși psihiatrii nu au integrat încă aceste teste în practica curentă. Aceasta se datorează lipsei de cunoștințe în rândul clinicienilor, absenței recomandărilor din partea FDA și

lipsei de susținere din partea experților. În plus, multe companii de asigurări care inițial ezitau să acopere costurile testelor sunt acum dispuse să ia în considerare decontarea acestora. Clinicienii trebuie să își însușească principiile farmacogenomice și aplicațiile lor clinice și să le integreze în practica clinică atunci când este necesar.

Există numeroase seturi de gene responsabile și, în teorie, testarea farmacodinamică a genei transportorului de serotonină (SLC6A4) poate ajuta la prezicerea răspunsului și a efectelor adverse ale inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și ale inhibitorilor recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Mutația care afectează un alt receptor de serotonină, 2C (5-HT_{2C}), poate prezice creșterea în greutate cauzată de antipsihoticele atipice. Farmacocinetica genelor (discutate mai jos) care afectează anumite enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) poate prezice rata de metabolizare a medicamentelor și ajustarea dozei. În ciuda limitărilor și utilității clinice a testelor farmacogenomice, psihiatrii ar trebui să se familiarizeze cu terminologia genetică, genele și alelele care afectează medicamentele psihotrope, să înțeleagă factorii de metabolizare care pot influența medicamentele psihotrope și să informeze pacienții despre potențialele probleme și individualizarea opțiunilor de tratament. Pentru mai multe detalii consultați *Capitolul 43: Testarea farmacogenomică*.

Alegerea medicamentului. Deși toate medicamentele psihotrope aprobate de FDA au o eficacitate generală similară pentru tulburarea pentru care sunt indicate, ele diferă considerabil în ceea ce privește farmacologia, eficacitatea și efectele adverse pentru fiecare pacient în parte. Capacitatea unui medicament de a fi eficient este deci doar parțial previzibilă și depinde de variabile ale pacientului care adeseori sunt puțin înțelese. Însă este posibil ca unele medicamente să aibă o nișă în care pot fi deosebit de utile pentru un subgrup de pacienți, fără a demonstra o superioritate generală în ceea ce privește eficacitatea. Niciun medicament nu este universal eficace și nicio dovadă nu indică superioritatea neechivocă a unui anumit agent ca tratament pentru tulburările psihiatrice majore. Singura excepție, clozapina (Clozaril), a fost aprobată de FDA ca tratament pentru cazurile de schizofrenie refractară la tratament.

Enzimele citocromului P450. Sistemul enzimatic CYP este responsabil pentru inactivarea majorității medicamentelor psihotrope. Este denumit astfel deoarece

TABEL 1-1: Comparație între inhibiția metabolică și inducția metabolică

	Inhibiție	Inducție
Mecanism	Efect chimic direct asupra enzimei existente	Sinteză crescută de enzimă pentru metabolizare
Expunere imediată necesară	Da	Nu
Expunere anterioară necesară	Nu	Da
Rata debutului	Rapidă	Lentă
Rata de compensare	Rapidă	Lentă
Studiu in vitro	Direct (omogenate celulare)	Dificil (necesită celule intacte în cultură)

enzimele care conțin hem absorb puternic lumina la o lungime de undă de 450 nm. Deși sunt prezente în întregul organism, aceste enzime acționează în principal în reticulul endoplasmic al hepatocitelor și al celulelor intestinale. Prin urmare, fiziopatologia celulară, cum ar fi cea cauzată de hepatita virală sau ciroză, poate afecta eficiența metabolizării medicamentelor de către enzimele CYP.

La om enzimele CYP cuprind mai multe familii și subfamilii distincte. În nomenclatura CYP, familia este indicată printr-un număr, subfamilia printr-o literă majusculă, iar membrul individual al subfamiliei printr-un al doilea număr (de ex. 2D6). Persoanele cu polimorfisme genetice în genele CYP care codifică versiuni ineficiente ale enzimelor CYP sunt considerate *metabolizatori slabi*. Există două procese mecaniciste care implică sistemul CYP: inducția și inhibiția (Tabel 1-1).

Inducție. Expresia genelor CYP poate fi indusă de alcool, unele medicamente (barbiturice, anticonvulsivante) sau fumat. De exemplu, un inductor al CYP3A4, cum ar fi cimetidina, poate crește metabolizarea și reduce concentrațiile plasmatice ale unui substrat al 3A4, cum ar fi alprazolamul (Xanax).

Inhibiție. Anumite medicamente nu sunt substraturi pentru o anumită enzimă,

TABEL 1-2: Medicamente psihotrope substrat pentru enzimele citocromului P450 și inhibitorii reprezentativi

CYP3A	CYP2D6	CYP2C19
Substrat	Substrat	Substrat
Triazolam (Halcion)	Desipramină (Norpramin)	Diazepam ^a
Alprazolam (Xanax)	Nortriptilină (Aventyl)	Amitriptilină ^a
Midazolam (Versed)	Paroxetină (Paxil)	Citalopram ^a
Quetiapină (Seroquel)	Venlafaxină (Effexor)	Inhibitori
Nefazodonă (Serzone)	Tramadol (Ultram)	Fluvoxamină
Buspironă (BuSpar)	Fluoxetină ^a (Prozac)	Omeprazol (Prilosec)
Trazodonă (Desyrel)	Citalopram ^a	
Ramelteon (Rozerem)	Inhibitori	
Zolpidem ^a (Ambien)	Quinidină (Cardioquin)	
Amitriptilină ^a (Endep)	Fluoxetină	
Imipramină ^a (Tofranil)	Paroxetină	
Haloperidol ^a (Haldol)	Bupropion (Wellbutrin, Zyban)	
Citalopram ^a (Celexa)	Terbinafină (Lamisil)	
Clozapină ^a (Clozaril)	Difenhidramină (Benadryl)	
Diazepam ^a (Valium)		
Inhibitori		
Ritonavir (Norvir)		
Ketoconazol (Nizoral)		
Itraconazol (Sporanox)		
Nefazodonă		
Fluvoxamină (Luvox)		
Eritromicină (E-Mycin)		
Claritromicină (Biaxin)		

^aSubstrat parțial.

Exemple de curbe doză-răspuns

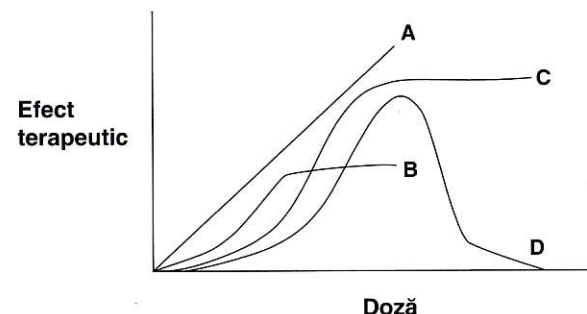


FIGURA 1-1 Curbele doză-răspuns reprezintă efectul terapeutic ca funcție a creșterii dozei, calculată adesea ca logaritmul dozei. Medicamentul A are o doză-răspuns liniară, medicamentele B și C au curbe sigmoide, iar medicamentul D are o curbă doză-răspuns curbilinie. Deși dozele mai mici de medicament B sunt mai potente decât dozele egale de medicament C, medicamentul C are o eficacitate maximă mai mare decât medicamentul B. Medicamentul D are o fereastră terapeutică astfel încât atât dozele mici, cât și cele mari sunt mai puțin eficiente decât dozele medii.

dar pot totuși inhiba indirect enzima și încetini metabolizarea altor substraturi medicamentoase. De exemplu, administrarea concomitentă a unui inhibitor CYP2D6, cum ar fi fluoxetina (Prozac), poate inhiba metabolismul și, astfel, crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP2D6, inclusiv amitriptilina (Elavil). Dacă o enzimă CYP este inhibată, substratul acesteia se acumulează până când este metabolizat de o enzimă CYP alternativă. Tabelul 1-2 enumeră medicamentele psihotrope substrat pentru enzimele CYP și inhibitorii reprezentativi. Facultatea de Medicină a Universității Indiana a elaborat un tabel mult mai complet, care include medicamente frecvent prescrise și utilizate care interacționează cu substraturile CYP (consultați <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>).

Farmacodinamică

Principalele considerente farmacodinamice includ *locul de acțiune moleculară*; *curba doză-răspuns*; indicele terapeutic; și dezvoltarea toleranței, dependenței și simptomelor de sevraj.

Locul de acțiune moleculară. Medicamentele psihotrope pot acționa asupra mai multor ținte moleculare din celulele creierului. Unele activează (agoniști) sau inactivează (antagoniști) receptorii pentru un neurotransmițător specific. Altele, în special antidepressivele, se leagă de transportorii care în mod normal preiau serotonina sau norepinefrina din fanta sinaptică în terminația nervoasă presinaptică și îi blochează (inhibitori ai recaptării).

Unele medicamente blochează trecerea cationilor sau anionilor prin canalele ionice din membranele celulare (inhibitori sau blocante ale canalelor). Altele se leagă de enzimele catabolice care în mod normal inactivează neurotransmițătorii și le inhibă, prelungind astfel durata de viață a neurotransmițătorilor activi (de ex. inhibitorii monoamin-oxidazei [MAO]). Iar altele au numeroase situsuri moleculare de acțiune, deși cele relevante terapeutic pot rămâne necunoscute.

Curba doză-răspuns. Curba doză-răspuns reprezintă răspunsul clinic la medicament în funcție de concentrația medicamentului (Fig. 1-1). *Potența* se referă la comparațiile dintre dozele diferitelor medicamente necesare pentru a obține un anumit efect. De exemplu, haloperidolul (Haldol) este mai potent decât clorpromazina (Thorazine), deoarece sunt necesare aprox. 2 mg de haloperidol pentru a obține același efect terapeutic ca 100 mg de clorpromazină. Cu toate acestea, haloperidolul și clorpromazina au aceeași *eficacitate clinică*, adică răspunsul clinic maxim care poate fi obținut.

Indicele terapeutic. *Indicele terapeutic* este o măsură relativă a toxicității sau siguranței unui medicament. Este definit ca raportul dintre doza toxică mediană (TD_{50}) - doza la care 50% dintre indivizi prezintă efecte toxice - și doza eficientă mediană (ED_{50}) - doza la care 50% dintre indivizi prezintă efecte terapeutice. De exemplu, haloperidolul are un indice terapeutic ridicat, după cum o demonstrează gama largă de doze în care este prescris fără monitorizarea concentrațiilor plasmatice. În schimb, litiul (Eskalith, Lithobid și Lithonate) are un indice terapeutic scăzut și necesită monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice pentru a evita toxicitatea.

Indivizii prezintă variații atât interindividuale, cât și intraindividuale în răspunsul la un anumit medicament. O persoană poate fi hiporeactivă, normal reactivă sau hiperactivă la un anumit medicament. De exemplu, în timp ce unele persoane au nevoie de 50 mg pe zi de sertralina (Zoloft) pentru controlul simptomelor, alte persoane au nevoie de 200 mg pe zi. O reacție imprevizibilă la medicament, care nu are legătură cu doza, este numită *idiosincrazică*. De exemplu, la unele persoane, diazepamul administrat ca sedativ provoacă, în mod paradoxal, agitație.

Toleranță, dependență și simptome de sevraj. Când răspunsul unui individ la un anumit medicament se diminuează în timp, s-a dezvoltat *toleranța* la efectele medicamentului. Dezvoltarea toleranței poate fi asociată cu apariția *dependenței* fizice, care este necesitatea de a continua administrarea medicamentului pentru a preveni apariția *simptomelor de sevraj* (sindrom de întrerupere).

Interacțiuni medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase pot fi farmacocinetice sau farmacodinamice și variază foarte mult ca potențial de a provoca probleme grave. *Interacțiunile farmacocinetice* dintre medicamente se referă la efectele medicamentelor asupra concentrațiilor lor plasmatice, iar *interacțiunile farmacodinamice* se referă la efectele medicamentelor asupra activităților receptorilor.

Interacțiunile farmacodinamice dintre medicamente care provoacă modificări biochimice aditive pot declanșa efecte adverse toxice. De exemplu, IMAO, atunci când sunt administrate concomitent cu antidepresive triciclice sau ISRS, pot precipita un sindrom serotoninergic în care serotonina este metabolizată lent și, prin urmare, se acumulează în concentrații excesive. Interacțiunea dintre disulfiram (Antabuse) și alcool este un alt exemplu de toxicitate cauzată de interacțiunile farmacodinamice dintre medicamente.

Unele interacțiuni medicamentoase importante clinic sunt bine studiate și dovedite; alte interacțiuni sunt bine documentate, dar au efecte modeste; iar alte interacțiuni sunt reale, dar nedovedite, deși rezonabil de plauzibile. Medicii

trebuie să rețină că (1) datele farmacocinetice obținute pe animale nu sunt întotdeauna ușor de generalizat la om; (2) datele in vitro nu reproduc neapărat rezultatele obținute în condiții in vivo; (3) rapoartele de cazuri individuale pot conține informații înșelătoare; și (4) studiile privind afecțiunile acute nu trebuie considerate în mod necritic ca fiind relevante pentru afecțiunile cronice.

În plus trebuie considerate interacțiunile medicamentoase fantomă. Un individ poate lua un timp doar medicamentul A și ulterior poate primi atât medicamentul A, cât și medicamentul B. Medicul poate observa un anumit efect și îl poate atribui inducției metabolice. De fapt, ceea ce s-ar fi putut întâmpla este că individul a fost mai compliant la un moment dat în perioada de observație decât în alt moment sau ar fi putut exista un alt efect neobservat de medic. Literatura medicală conține rapoarte privind interacțiuni medicamentoase fantomă care sunt rare sau inexistente.

Medicii trebuie să țină cont de aceste considerații și să se concentreze asupra interacțiunilor importante din punct de vedere clinic, nu asupra celor care pot fi ușoare, nedovedite sau complet fantomă. În același timp, medicii trebuie să mențină o atitudine deschisă și receptivă față de posibilitatea interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice și farmacodinamice.

Selectarea medicamentelor

Nu există niciun medicament psihotrop care să fie eficient la toți pacienții cu un anumit diagnostic. Capacitatea unui medicament de a fi eficient este doar parțial previzibilă și depinde de proprietățile medicamentului și de biologia pacientului. Deciziile privind selecția și administrarea medicamentelor se iau de la caz la caz, pe baza judecății individuale a medicului. Există trei factori în selecția medicamentelor: (1) medicamentul, (2) pacientul și (3) expertiza și judecata medicului care prescrie medicamentul. Fiecare dintre aceste componente afectează probabilitatea unui rezultat pozitiv.

Un aspect adesea neglijat în alegerea medicamentelor este legat de posibilele consecințe pe termen lung ale administrării unui anumit medicament. De exemplu, atunci când se începe tratamentul cu antidepresive la o femeie tânără, trebuie să se ia în considerare care medicament ar fi mai puțin problematic în cazul în care aceasta ar rămâne însărcinată și ar trebui să continue tratamentul. Paroxetina (Paxil), de exemplu, prezintă un risc mai mare de malformații congenitale și nu ar fi cea mai bună alegere în acest caz. Un alt motiv pentru care paroxetina nu ar fi cel mai potrivit agent pentru acest grup de pacienți este sindromul de sevraj mai sever, care ar face mai dificilă întreruperea medicației pentru o femeie care dorește să rămână însărcinată. Medicamente precum ziprasidona (Geodon) sau escitalopram (Lexapro), care pot prelungi intervalul QT, pot fi alegeri rezonabile pentru un adult sănătos, fără interval QT lung congenital, dar pot fi problematice dacă pacientul trebuie tratat pentru o problemă medicală cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Este important să se gândească o strategie pe termen lung, deoarece multe tulburări psihiatrice sunt cronice și implică tratament pe perioade îndelungate.

Indicații terapeutice

O indicație terapeutică este un diagnostic psihiatric, așa cum este definită în *Clasificarea statistică internațională a bolilor și problemelor de sănătate conexe (ICD-11)* ediția a 11-a revizuită sau în cea de-a cincea ediție revizuită a

Manualului de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale (DSM-5-TR), pentru care un medicament specific ameliorează semnele sau simptomele. Medicamentele sunt aprobate pe baza unor studii clinice la scară largă, atent concepute, care demonstrează că medicamentul este sigur și că îmbunătățirea stării clinice este atribuită medicamentului și nu efectului placebo. FDA acordă apoi producătorului dreptul oficial de a promova medicamentul ca fiind sigur și eficient pentru acea indicație terapeutică.

Medicii trebuie să facă distincția între indicațiile terapeutice oficiale și neoficiale. Acest lucru este necesar deoarece multe medicamente sunt, de fapt, sigure și eficiente nu numai pentru indicațiile dovedite în studiile clinice la scară largă ale FDA, ci și pentru o gamă mult mai largă de indicații descrise în studii clinice de mai mică amploare.

Procesul de aprobare a medicamentelor în Statele Unite

În conformitate cu Legea federală privind alimentele, medicamentele și produsele cosmetice (FD&C), adoptată inițial în 1938 și modificată ulterior în mod substanțial, FDA are autoritatea (1) de a controla disponibilitatea inițială a unui medicament,

TABEL 1-3: Caracteristici ale medicamentelor din fiecare clasă DEA

Clasă (Nivel de control)	Caracteristici ale medicamentelor din fiecare Clasă de risc	Exemple de medicamente din fiecare Clasă de risc
I	Potențial ridicat de abuz În prezent nu sunt acceptate pentru utilizare în tratamente medicale în SUA; nu se eliberează pe bază de rețetă. Pot fi utilizate în cercetare	LSD, heroină, marijuana, peyote, PCP, mescalina, psilocibină, nicocodina, nicomorfina
II	Potențial ridicat de abuz Risc ridicat de dependență fizică Risc ridicat de dependență psihologică Nu se eliberează rețete repetate; nu se eliberează rețete telefonice	Amfetamine, opium, morfină, codeină, hidromorfonă, fenmetrazină, amobarbital, secobarbital, pentobarbital, ketamină, metilfenidat
III	Potențial de abuz mai mic decât Clasele I și II Risc moderat sau scăzut de dependență fizică Risc ridicat de dependență psihologică Rețetele trebuie reînnoite după 6 luni sau cinci reînnoiri	Glutetimidă, metiprilonă, nalorfină, sulfonmetan, benzfetamină, fendimetrazină, clorfeniramină, compuși care conțin codeină, morfină, opium, hidrocodonă, dihidrocodonă, dietilpropion, dronabinol
IV	Potențial redus de abuz Risc limitat de dependență fizică Risc limitat de dependență psihologică Rețetele trebuie reînnoite după 6 luni sau cinci reînnoiri	Fenobarbital, benzodiazepine, ^a cloralhidrat, etchlorvynol, etinamate, meprobamat, paraldehidă
V	Cel mai scăzut potențial de abuz dintre toate substanțele controlate	Preparate narcotice care conțin cantități limitate de ingrediente medicinale active non-narcotice

^aÎn statul New York, benzodiazepinele sunt considerate substanțe din Clasa II de risc, care necesită o rețetă în trei exemplare pentru o cantitate maximă care să acopere 3 luni.
DEA, Agenția pentru Combaterea Drogurilor; LSD, dietilamida acidului lisergic; PCP, fenciclidină.

TABEL 1-4: Fazele de cercetare care conduc la aprobarea unui medicament

Studii nonclinice (preclinice). Înainte de prima utilizare a unei noi entități chimice la om, trebuie efectuate studii nonclinice suficiente pentru a stabili o doză tolerabilă și pentru a identifica organele țintă ale toxicității pentru un nou medicament. Este necesară o serie standard de studii pe animale și studii in vitro.

Faza I. Studiile de fază I reprezintă introducerea inițială a noului medicament la om. Aceste studii, efectuate de obicei pe voluntari sănătoși, de regulă în condiții de monitorizare strictă (adesea în regim de spitalizare), se fac pentru studierea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției compusului; pentru identificarea toxicităților evidente asociate cu administrarea lui; și pentru stabilirea unei doze tolerabile pentru utilizare în studii ulterioare.

Faza II. Faza II include studiile clinice inițiale controlate privind eficacitatea. Aceste studii includ pacienți selectați cu atenție care suferă de boala sau afecțiunea studiată și sunt bine controlate, monitorizate îndeaproape și optimizate pentru colectarea datelor privind eficacitatea. În faza II se întreprind studii exploratorii pentru a ajuta la determinarea dozelor optime ale medicamentului.

Faza III. După ce dovezile preliminare care sugerează eficacitatea medicamentului au fost stabilite în studiile de fază II, sunt necesare informații suplimentare despre eficacitate și siguranță pentru a evalua raportul general risc-beneficiu al medicamentului și pentru a oferi o bază adecvată pentru etichetarea produsului. Studiile de fază III, studii controlate și necontrolate extinse, furnizează aceste informații.

Faza IV. După aprobarea medicamentului, în faza IV pot fi desfășurate activități post-comercializare. În această fază se efectuează studii pentru a elucida noi indicații sau efecte adverse și riscuri.

aprobând numai acele medicamente noi care demonstrează atât siguranță cât și eficacitate și (2) de a se asigura că etichetarea propusă pentru medicament este veridică și conține toate informațiile relevante pentru utilizarea sigură și eficientă. Reglementările guvernamentale sunt susținute și de Agenția pentru Combaterea Drogurilor (DEA), care clasifică medicamentele în funcție de potențialul lor de abuz (Tabel 1-3). Medicii trebuie să manifeste prudență sporită atunci când prescriu substanțe controlate, în special medicamente încadrate în Categoria I sau II.

În general, FDA nu numai că se asigură că un nou medicament este sigur și eficient, ci și că acesta se compară favorabil cu agenții existenți utilizați pentru aceleași indicații. De obicei noul agent nu este aprobat decât dacă este cel puțin echivalent cu agenții existenți în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, dacă nu chiar superior. Tabelul 1-4 rezumă fazele de cercetare care conduc la aprobarea unui nou medicament.

Utilizări în afara indicațiilor

După ce un medicament a fost aprobat pentru uz comercial, medicul poate să prescrie în mod legal o doză diferită pentru un pacient sau să modifice în alt mod condițiile de utilizare față de cele aprobate în prospectul medicamentului, fără a notifica FDA sau a obține aprobarea acesteia. Cu alte cuvinte, Legea FD&C nu limitează modul în care un medic poate prescrie un medicament aprobat.

Cu toate acestea, deși medicii pot trata pacienții cu un medicament aprobat în scopuri neaprobate, adică pentru indicații care nu sunt incluse în prospectul oficial al medicamentului, fără a încălca Legea FD&C, această practică expune medicul la un risc crescut de răspundere pentru malpraxis medical. Este un aspect important, deoarece nerespectarea indicațiilor aprobate de FDA poate crea deducția că medicul se abate de la standardul de îngrijire medicală în vigoare. Însă medicii pot prescrie medicamente din orice motiv pe care îl consideră indicat din punct de vedere medical pentru bunăstarea pacientului. Această clarificare este importantă având în vedere reglementarea tot mai strictă a activității medicilor de către agențiile

guvernamentale federale, statale și locale. Se recomandă documentarea adecvată care să detalieze motivul, riscurile, beneficiile și consimțământul pacientului.

Utilizarea medicamentelor în afara indicațiilor terapeutice pentru tratamentul tulburărilor psihice este practică cel mai frecvent atunci când un pacient nu a răspuns în mod adecvat la terapiile standard sau nu le-a tolerat. Un exemplu de utilizare a medicamentelor în afara indicațiilor terapeutice este folosirea celor despre care se crede că acționează asupra sistemului glutamat. Tot mai multe dovezi sugerează că glutamatul (acidul glutamic), cel mai abundent neurotransmițător excitator din creier, este implicat în fiziopatologia mai multor tulburări. Cel mai notabil exemplu de terapie medicamentoasă cu modulatori ai glutamatului se referă la perfuziile cu ketamină și spray-ul nazal cu esketamină (Spravato) pentru tratarea depresiei refractare la tratament. În prezent, numai esketamina este indicată pentru tratarea depresiei rezistente la tratament. Alte medicamente glutamatergice utilizate în afara indicațiilor aprobate de FDA includ riluzolul (Rilutek) în cazurile de tulburare obsesiv-compulsivă (TOC) severă, topiramatul (Topamax) pentru pierderea în greutate, pregabalina (Lyrica) pentru anxietate și memantina (Namenda) pentru depresie. Cu excepția esketaminei, gradul în care oricare dintre aceste medicamente aduce beneficii unui număr mare de pacienți care au nevoie de o intervenție farmacologică neconvențională rămâne de determinat. În cazul tuturor acestor medicamente, severitatea simptomelor și istoricul eșecului farmacoterapiei convenționale determină de obicei decizia de utilizare a acestor agenți.

Atunci când utilizează un medicament pentru o indicație neaprobă sau într-o doză care depășește intervalul obișnuit, medicul trebuie să documenteze motivul acestor decizii terapeutice în fișa pacientului. Dacă medicul are îndoieli cu privire la un plan terapeutic, trebuie să consulte un coleg sau să sugereze pacientului să solicite o a doua opinie.

Precauții și efecte adverse

În general, medicamentele psihotrope sunt extrem de sigure, în special în cazul administrării pe termen scurt. Doar câteva medicamente, precum litiul, clozapina (Clozaril), acidul valproic (Depakene) și carbamazepina (Tegretol) necesită o monitorizare atentă de laborator. În plus, FDA a stabilit linii directoare pentru agenții antipsihotice de generația a doua. Pentru aceștia, pe lângă monitorizarea greutății, a circumferinței taliei și a tensiunii arteriale, este necesară și efectuarea de analize de sânge pentru a monitoriza modificările nivelului de glucoză și lipide din sânge la intervale regulate. Se recomandă documentarea corespunzătoare a monitorizării, testării și intervențiilor.

Precauții

Înainte de a prescrie un medicament, este important să fiți pregătiți să gestionați orice efecte adverse preconizate. Medicii trebuie să cunoască toate avertismentele și precauțiile din prospectul produsului și să anticipeze modul în care vor reacționa la efectele adverse.

Efecte adverse

Efectele adverse sunt un risc inevitabil al tratamentului medicamentos. Deși este imposibil să se aibă o cunoaștere enciclopedică a tuturor efectelor adverse posibile ale medicamentelor, medicii ar trebui să fie familiarizați cu efectele adverse mai frecvente, precum și cu cele cu consecințe medicale grave. Chiar

TABEL 1-5: Efecte adverse potențiale cauzate de blocarea receptorilor muscarinici de acetilcolină

Vedere încețoșată
Constipație
Reducerea salivăției
Reducerea sudorației
Ejaculară întârziată sau retrogradă
Delirium
Exacerbarea astmului (ca urmare a scăderii secrețiilor bronșice)
Hipertermie (ca urmare a reducerii sudorației)
Tulburări de memorie
Glaucom cu unghi îngust
Fotofobie
Tahicardie sinusală
Retenție urinară

dacă FDA impune ca informațiile despre produs să conțină rezultatele studiilor clinice, multe dintre efectele adverse enumerate nu sunt de fapt asociate cauzal cu medicamentul, iar efectele adverse sunt adesea omise în timpul studiilor clinice. Prin urmare este important ca medicii să urmărească rapoartele privind evenimentele adverse asociate tratamentului în perioada post-comercializare. Niciun text sau document, inclusiv informațiile despre produs, nu conține o listă completă a evenimentelor posibile apărute în timpul tratamentului.

Este întotdeauna mai bine să anticipați efectele adverse preconizate, precum și efectele adverse rare, dar potențial problematice, și să luați în considerare dacă aceste efecte vor fi inacceptabile pentru pacient. De exemplu, disfuncția sexuală, creșterea în greutate, sedarea în timpul zilei, transpirația, greața și constipația pot determina unii pacienți să întrerupă tratamentul. Prin urmare, este important să discutați cu pacientul despre potențialele efecte adverse și să determinați dacă este probabil să apară o problemă cu respectarea tratamentului. În general, pacienții au mai puține probleme cu efectele adverse dacă au fost avertizați că acestea pot apărea.

Efectele adverse ale medicamentelor pot fi explicate prin interacțiunile lor cu mai multe sisteme de neurotransmițători, atât la nivel cerebral cât și în sistemul nervos periferic. De exemplu, medicamentele psihotrope mai vechi provoacă frecvent efecte anticolinergice (Tabel 1-5) sau se leagă de receptori dopaminergici, histaminergici și adrenergici, ducând la efectele adverse enumerate în Tabelul 1-6.

Agenții mai noi tind să aibă fie o activitate mai specifică asupra neurotransmițătorilor, fie combinații de efecte care îi fac mai bine tolerați decât agenții mai vechi. Totuși unele dintre efectele adverse ale agenților mai noi rămân problematice (Tabel 1-7) iar în unele cazuri - cum ar fi greața, creșterea în greutate și disfuncția sexuală, toate cauzate de activitatea serotoninergică - aceste efecte sunt mai frecvente decât în cazul medicamentelor mai vechi. De obicei nu este posibil să se prevadă care pacienți nu vor tolera un agent serotoninergic.