

# PSIHIATRIČNI SIMPTOMI KOT NEŽELENI STRANSKI UČINKI ZDRAVIL

**Sveto Vitorović**

## UVOD

V slovstvu je mnogo več opisov neželenih telesnih stranskih učinkov psihiatričnih zdravil, kakor pa nasprotno. Vendar so lahko psihiatrični stranski učinki tudi pomemben del našega dela in neprijetna posledica navidez preproste terapije. Seveda so lahko tudi vzrok temu, da je kompliansa naših bolnikov manjša.

## ZDRAVILA PO FARMAKOLOŠKIH SKUPINAH

Stranski učinki **simpatikomimetikov** so posledica ojačanega delovanja na njihovih receptorjih in imajo kardiovaskularne učinke ter učinke na CŽS, ki so posledica simpatikomimetičnega delovanja. Učinek je odvisen od prehoda preko možgansko-žilne pregrade. Kateholamini težko prehajajo v CŽS, zato se pokažejo znaki le ob zelo visokih odmerkih. Zato pa nekateholamini, npr. amfetamin, hitro preidejo v možgane. Dvignejo razpoloženje, povzročijo nespečnost, euforijo in anoreksijo. Psihotični znaki se pojavijo ob visokih odmerkih. Verjetno ne gre za  $\beta$  stimulacijo, ampak za ojačanje od dopamina odvisnih procesov v CŽS.

**Hipoglikemiki** so zdravila za znižanje krvnega sladkorja. Ne glede, ali gre za peroralno terapijo ali za insulin, se hipoglikemije kažejo podobno. Psihiatrični znaki so nemir, tremor, zmedenost, krči, somnolenca, ki lahko preide v hipoglikemično komo. Pri starejših diabetikih, ki jemljejo dolgo delujoče insuline, je potrebna previdnost zaradi možnih daljših hipoglikemij. Ob tem so lahko avtonomni znaki manj izraziti, predvsem pri tistih z večjim

številom hipoglikemij. Enako velja za oralne hipoglikemike, kjer poznamo dolge hipoglikemije zaradi dolgih razpolovnih časov zdravil. Hitreje ko nastopi hipoglikemija, hujša je simpatična aktivacija, ki lahko preide v konvulzije in komo. Posebna previdnost je potrebna ob hkratnem jemanju  $\beta$  blokatorjev, ki zakrijejo znake aktivacije simpatikusa.

**Alfa in beta blokatorji** so zdravila, ki delujejo na imenovanih receptorjih. Alfa blokatorji imajo učinek podoben delovanju metildope (zmanjšali naj bi vsebnost dopamina v hipotalamusu in bazalnih ganglijih).  $\beta$  blokatorji redko povzročijo hujše simptome s strani CŽS. Ti so sedacija, motnje v spanju in depresija. Še redkejše so psihotične epizode. Pri vsakem bolniku, ki razvije depresijo in jemlje  $\beta$  blokator, je verjetno potrebno  $\beta$  blokator ukiniti in/ali pomisliti na možnost depresije po  $\beta$  blokatorju. Verjetno je potrebno več uporabljati zdravila, ki ne prehajajo možgansko-žilne pregrade.

**Centralni simpatikoplegiki** povzročijo suha usta in sedacijo. Oba stranska učinka sovpadata z učinkom zdravila in sta odvisna od odmerkov. Bolniki, ki jemljejo metildopo, se pritožijo zaradi slabše koncentracije in sedacije. Nočne more, vertigo in ekstrapiramidni simptomi so redkejši. Pojavi se lahko laktacija pri moških in ženskah, zdravljenih z metildopo, kar je verjetna posledica vpliva na dopaminergični sistem v hipotalamusu.

**Glikozidi** digitalisa imajo vpliv na vsa ekscitabilna tkiva. V CŽS vplivajo na vagalne receptorje in kemoreceptorje. Predvsem pri starejših lahko zasledimo zmedenost in redkeje halucinacije. Možne so motnje vida, pri katerih je motena percepcija barv. Redka so poročila o konvulzijah in agitaciji. Koncentracijo glikozidov v serumu določamo rutinsko. Psihiatrični neželeni stranski učinki se pojavijo šele ob visokih koncentracijah in so odvisni od odmerka.

**Diuretiki** pospešijo izločanje vode in soli iz telesa in so lahko nevarni zaradi jatrogenih motenj v koncentraciji elektrolitov. Predvsem je potrebna previdnost ob sočasni uporabi litija. Diuretiki lahko povzročijo manjši očistek litija in dvignejo serumski litij v toksična območja.

**Antihistaminiki** povzročijo sedacijo, kar velja predsem za H-1 antagoniste. Verjetno take učinke povzroči struktura, podobna strukturi zdravil, ki vplivajo na holinoreceptorje, na alfa receptorje in na serotoninse receptorje. Znan učinek je sedacija, vendar se ta razlikuje glede na zdravila in individualno med bolniki. Učinek je celo tak, da jih nekateri uporabljajo kot pomoč pri indukciji spanja. Predvsem pri otrocih lahko paradokсно povzročijo agitacijo in ekscitacijo. V visokih odmerkih pri zastrupitvah so možni huda stimulacija in krči, ki se pojavijo pred komo. Izredna previdnost je potrebna ob sočasni uporabi antibiotikov, predvsem makrolidnih, saj se vsi metabolizirajo na CYP3A4.

**Serotonin in ergot alkaloidi** povzročijo serotoninergični sindrom. Zastrupitve oz. ergotizem opisujejo še danes. *Claviceps purpurea* sintetizira histamin, acetilholin in tiramin. To lahko prizadene alfa, dopaminske in 5-HT receptorje. Znano je, da je opis ergotizma enak opisu zastrupitve z LSD, saj so naravni alkaloidi lahko močni halucinogeni. Najbolj znan je opis zastrupitve nekaj tisoč ljudi v vasi Pont-Saint-Esprit leta 1951. Nekaj ljudi je tudi umrlo. Kruh je bil pripravljen s kontaminirano moko.

**Eikozanoidi** (prostaglandini, tromboksani, levkotrieni,...) so produkt oksidacije polinezasičenih maščobnih kislin. Po infuziji PGD2 v ventrikle poskusnih živali je nastopil spanec (tudi po EEG kriterijih). Vpliv imajo na telesno temperaturo, in sicer jo zvišajo. Verjetno inhibirajo noradrenalin na postganglijskih mestih.

**Bronhodilatatorji** (metilksantini) v nizkih odmerkih – predvsem kofein – povzročijo kortikalno vzburjenje in posledično večjo budnost ter odpravijo utrujenost. Pri občutljivih osebah povzročijo nemir in slab spanec. V visokih odmerkih pa stimulirajo medulo, tako da se pojavijo krči.

**Analgetiki** redko povzročajo psihotične motnje. Pri salicilizmu opazamo vrtoglavico in tinitus, pri hudih zastrupitvah pa respiratorno alkalozo in depresijo respiratornega centra. Nesteroidni antirevmatiki redko povzročijo psihiatrične znake, inhibirajo ciklooksigenazo. Fenacetin povzroči dezorientacijo, dvigne razpoloženje in povzroča zasvojenost ter ledvično okvaro.

**Kortikosteroidi** so med najpogosteje imenovanimi zdravil, ki naj bi povzročala psihične motnje. Povzročijo lahko psihoze in hude motnje razpoloženja. Psihoze imenujemo kar »steroidne.« Verjetno kortikosteroidi znižajo metabolizem dopamina v prefrontalnem korteksu in nucl. accumbensu in obenem prizadenejo hipokampus. Znižajo obrat serotonina in izločanje POMC ter endorfinov. Pojav psihičnih motenj je odvisen od odmerka in se pojavi v začetku zdravljenja. Poročajo, da ima kar 25% bolnikov, ki jemljejo kortikosteroide, psihične težave.

**Kontraceptivi** zvečajo vzdražnost možganov (estrogeni) ali pa jo znižajo (progesteron) in imajo termogen učinek.

**Antibiotiki in virustatiki** so redkeje omenjani. Pojavi se občasna nespečnost pri uporabi kinolonov, potrebna je previdnost pri sočasni uporabi teofilina, ki lahko povzroči krče.

- Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology: Appleton, Lange 7ed. 1999
- Boackert J et al. The 5-HT receptor: A place in the sun. Trends Pharmacol Sci 1992; 13: 141.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997;336:186
- Gabbai, Lisbonne, Pourquier. Ergot poisoning at Pont St. Esprit. Br Med J (Sept 15) 1951; 650.
- Welch KMA. Drug therapy of migraine. N Engl J Med 1994;329:1476.
- Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. Endocr Rev 1992;13:164.
- Prostate Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet 1995;346:265.
- Insel PA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Adrenergic receptors: Evolving concepts and clinical implications. N Engl J Med 1996;334:580.
- Tang WJ, Gilman AG. Adenylyl cyclases. Cell 1992;70:869.
- Valentino RJ. Neurophysiological and neuropharmacological effects of opiates. Monogr Neural Sci 1987;49:876.