

Kesknärvisüsteemi toimivad ained

PSÜHHOFARMAKONID

Psühhofarmakonid mõjutavad KNS funktsioonide regulatsioonimehhanisme, aktiveerides või pidurdades psüühilisi protsesse.

Psüühikat pärssivad toimed: Sedatiivne ehk rahustav
Anksiolüütiline ehk ärevusevastane
Hüpnootiline ehk uinutav

Psüühikat aktiveerivad toimed: Psühhostimuleeriv ehk ergutav
Euforiseeriv
Antidepressiivne ehk tümoanaleptiline

Sedatiivne toime – kõikide psüühiliste protsesside (psüühiline ja motoorne aktiivsus, reageerimiskiirus ja reageerimistäpsus, tingitud reflekside väljakutsumine, õppimine, mälu, assotsiatsioonid) pärssimine.

Anksiolüütiline toime on peamiselt negatiivseid emotsioone (hirm ärevus, kurbus, viha, agressiivsus) kõrvaldav toime.

Hüpnootiline toime on füsioloogilisele unele sarnast seisundit esile kutsuv toime.

Psühhostimuleeriv toime on sedatiivsele vastupidine: psüühilisi protsesse ergutav, väsimust kõrvaldav, ärkvelolekut ja eufooriat põhjustav toime.

Euforiseeriv toime on positiivsete emotsioonide soodustamine ja heaolu tekitamine.

Tümoanaleptiline e. antidepressiivne toime langenud meeleolu normaliseerimine, depressiooni kõrvaldamine.

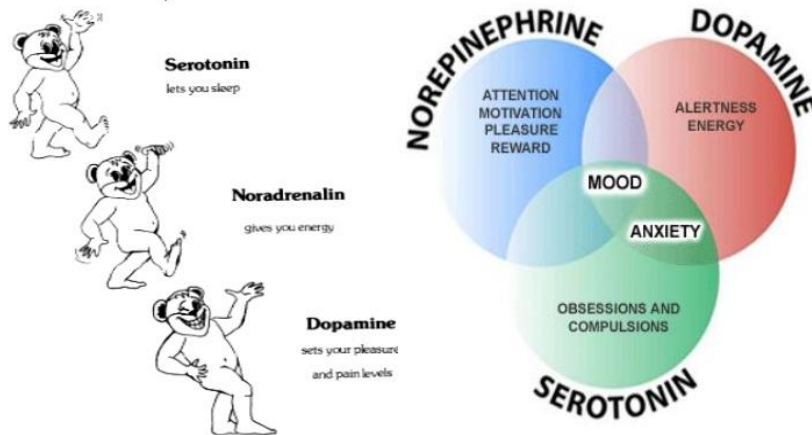
I Antidepressandid

Biogeensed amiinid: KNS-i depressioon on seotud monoamiinide nagu norepinefriin, serotoniin, dopamiin defitsiidiga aju võtmeosas. Käsitletavad ained blokeerivad monoamiinide tagasihaarde neuronisse. Suurenenud monoamiinide hulk jõuab sünaptilisse pilusse ja tulemuseks on antidepressiivne, ärevusvastane vmt. efekt.

Three Happy Messengers

Amine Compounds: Serotonin, Noradrenalin and Dopamine

These are the brain chemicals that malfunction when stress levels become more than a person can handle



Pilt 1. Monoamiinide toime KNS-s.

Depressiooni iseloomustab alanenud meeleolu, heameeletunde kadumine, väsimus, eneseusu ja –väärtustamise kadumine, ülemäärane eneskriitika või alusetu süütunne, otsustusvõimetus ja keskendumisvõime vähenemine, psühhomotoorne pidurdatus või erutus, unehäired, söögiisu ja kehakaalu muutus.

Depressiooni liigid:

Foobia – mingi olukorra või objektiga seotud ebaadekvaatne hirm.

Ärevus- ja paanikahäire – ootamatult algav hirmuseisund kaasnevate somaatiliste sümptomitega.

Obsessiiv-kompulsiivne häire – seotud elu piiravate sündmõtete ja -tegudega.

Generaliseerunud ärevushäire – ebaadekvaatne muretsemine, kehaline pingeseisund, autonoomse närvisüsteemi ületalitlus.

Antidepressantide toimed

Efektid NE-le, DA-le, 5-HT-le. Tulemused ilmnevad 2-4 nädalaga.

Antidepressantide kasutus

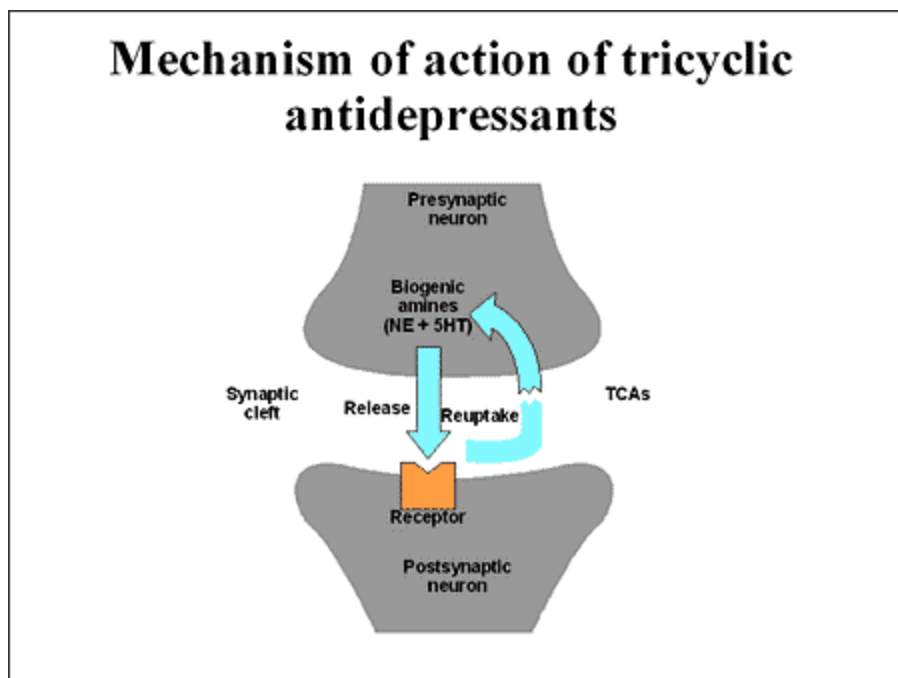
Depressioon

Ärevushäired (ka paanika- ja obsessiiv- kompulsiivsed häired)

Toitumishäired

Krooniline valu

TTA-d Tritsüklilised antidepressandid (Mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid)



Pilt 2. TTA toimemehhanism

Amitriptüliin, nortriptüliin, imipramiin, klomipramiin

Blokeerivad norepinefriini ja serotoniini tagasitranspordi sünapsis, tugevdades sellega toimet vastavatel retseptoritel.

Näidustusteks depressioon, krooniline valu, *enuresis nocturna*.

Antidepressiivsele toimele lisaks ka sedatiivne toime. Une kestuse ja kvaliteedi paranemine. Amitriptüliini kasutatakse tritsüklilistest antidepressantidest kõige laialdasemalt kroonilise idiopaatilise valu, postherpeetilise neuralgia raviks, samuti diabeetilise ja vähktõvega kaasneva neuropaatia raviks. Amitriptüliini valuvastane toime avaldub kiiremini ja sageli palju väiksema annuse kasutamisel kui on vajalik antidepressiivse toime saavutamiseks.

TTA-de kõrvaltoimed: α_1 -adreno, m-kolino, H_1 -retseptorite blokaadist.

Kardio-vask süsteemi: ortostaatiline hüpotensioon, vererõhu langus.

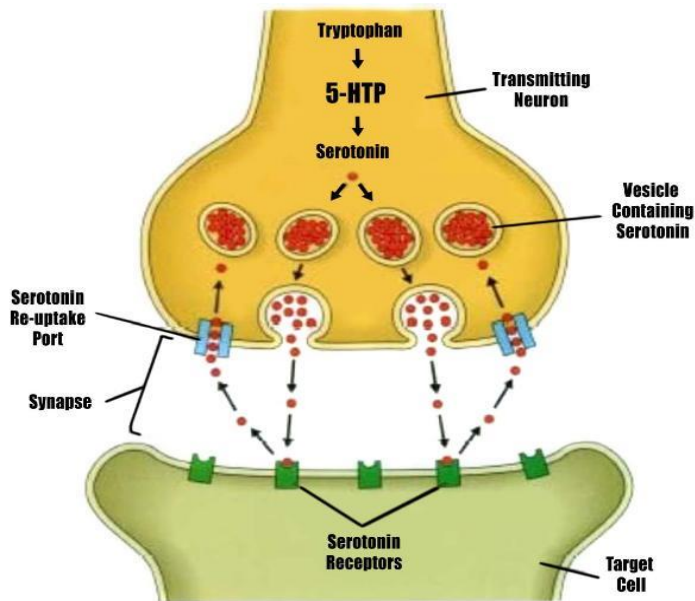
Antikolinergilised toimed (M-kolinoblokeeriv) suukuivus, kõhukinnisus, silma siserõhu tõus, uriin retensioon.

KNS-ile: unisus, uimasus, treemor.

Kehakaalu suurenemine (enamusel), higistamine, probleemid erektsiooniga, anorgasmia.

SSTI-d

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid



Pilt 3. SSTI toimemehhanism

Fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, tsitalopraam, estsitalopraam

Soodustavad serotoniinergilist ülekannet pidurdades serotoniini tagasihaaret.

Kliiniline kasutamine: Depressioon, paanikahäire agorafobiaga või ilma, sotsiaälrevushäire, generaliseerunud ärevushäire, obsessiiv-kompulsiivne häire.

Erinevalt TTA-st ei avalda SSTI-d olulist toimet m-kolino, α_1 -adreno ega H_1 -histaminoretseptoritesse.

Kõrvaltoimed võrreldes teiste antidepressantidega kergemad ja mõõdukad.

Seedetrakti poolt esinevad iiveldus, kõhulahtisus või –kinnisus.

KNSi poolt esinevad ärevus, unisus, treemor, peavalu.

Seksuuaalfunktsiooni häiretest esinevad anorgasmia ja ejakulatsiooni häired.

Erinevalt TTA-dest on neil väiksem kõrvalmõju südame tööle, nõrgem sedatiivne toime, ei põhjusta kehakaalu tõusu.

MAOI-d

Moklobemiid

MAO inhibiitorid blokeerivad ensüüm monoamiini oksüdaasi (MAO) tegevuse. Suurenevad (NE, SE, DA) varud ja võimalused väljuda sünaptilisse pilusse.

Pärsivad REM und, kõrvaldavad depressioonist tingitud unehäired.

MAOI-d aktiveerivad mitmeid ravimite töötlemise protsesse kehas, samuti potentseerivad toidus leiduvat substantsi türamiini. Patsiendid peavad pidama türamiini vaest dieeti.

“Juustureaktsioon”

Türamiini sisaldub juustudes, õlles, punases veinis, maksas, šokolaadis jm. Normaalselt lagundatakse toidus sisalduv türamiin seedetraktis ja maksas. MAO inhibeerimine seedetraktis ja maksas põhjustab türamiini imendumise ja kogunemise adrenergilistesse neuronitesse. Türamiini suurte koguste imendumisel toimub norepinefriini kiire ja massiivne väljatõrjumine sünapseitest ning võib tekkida hüpertooniline kriis (tugev pulseeriv peavalu, tahhükardia, hüpertensioon, arütmia, ajurabandus).

Organismil kulub kaks nädalat uue koguse monoamiini oksüdaasi tootmiseks, seega taastuvad ka organismi normaalsed funktsioonid alles kahe nädala pärast alates ravi lõpetamisest. Seetõttu peab peale ravi lõpetamist vähemalt kaks nädalat vastavat dieeti järgima. Sama aja jooksul ei saa ka alustada uut antidepressantravi teise rüha ravimiga.

MAO inhibiitorite **kõrvaltoimed**: toksilisemad kui enamus teisi psühhiaatrias kasutatavaid ravimeid. Hüpertooniline kriis, erutus, unetus, peavalu, treemor, hepatotoksilisus.

LIITIUM

Meeleolu stabilisaator. Kasutatakse bipolaarse häire puhul. Toimemehhanism ei ole täpselt teada.

Pärsib epinefriini ja NE vabanemist närvilõpmetelt. Mõnedes ajupiirkondades, nt. limbilises süsteemis soodustab serotoniini vabanemist.

Maania (luulud, meeleolu liigne tõus, liigne toimekus, kiire mõtlemine ja kokkuvõttes kahju tekitamine) raviks.

Kõrvaltoimed: kumuleerumine neerudes, polüdüpsia ja -uuria, hüpotensioon, südame rütmihäired, päevane unisus, segasusseisundid, krambid, iiveldus, kõhuvalu ja -lahtisus, treemor, kehakaalu tõus.

Antidepressantravi üldpõhimõtted

- Ravitoime saabumine võtab aega 2-4 nädalat
- Ravi alustatakse vähendatud annusega nädala jooksul
- Ravi kestvus 6... kuud
- Ravi lõpetamine annust vähendades 4 nädala jooksul
- Reeglina kasutatakse monoterapiat
- Antidepressandid ei tekita sõltuvust

II Anksiolüütikumid ja hüpnootikumid

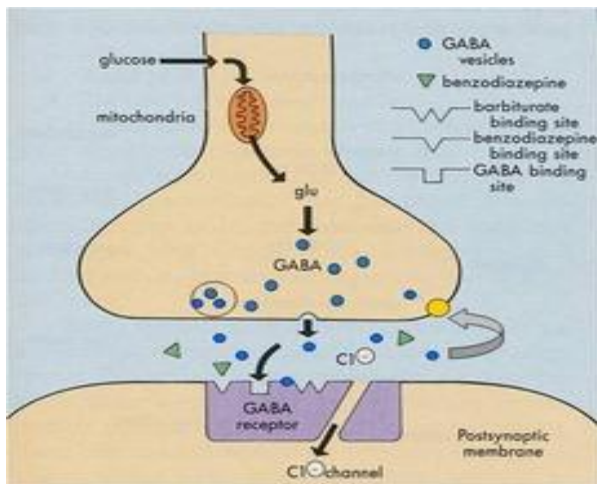
Anksiolüütikumid e. ärevusevastased – hirmu, ärevuse, murelikkuse ja sellele sarnaste sümptomite (tahhükardia, higistamine, värisemine) mahasurumiseks.

Hüpnootikumid e. uinutid – muudavad une struktuuri ja kestust, aitavad uinuda.

Ärevusvastased ained

BENSODIASEPIINID (BD)

Bensodiasepiine kasutatakse nii anksiolüütikumidena (diasepaam, oksasepaam, alprasolaam jt.), kui ka hüpnootikumidena (midasolaam, triasolaam, nitrasepaam).



Pilt 4. Bensodiasepiiniide ja barbituraatide toimetehhanism

Diasepaam, oksasepaam, bromasepaam, alprasolaam

Bensodiasepiiniide toimed:

Anksiolüütiline – ärevuse vastane

Hüpnootiline – und soodustav

Müorelakseeriv – lihaseid lõõgastav

Antikonvulsiooniline – krampivastane

Amnestiline – mälu halvendav (kõrvaltoime)

Etanooli toimet potenseeriv (kõrvaltoime)

BD-d ärevuse ravis

Bensodiasepiiniid seonduvad spetsiifiliste bensodiasepiini retseptoritega, mis on seotud GABA-ga. BD on GABA_A agonistid., avaldub GABA pärssiv toime KNS-i.

Diasepaami müorelakseeriv ning antikonvulsiooniline toime põhineb võimel vähendada kõigis ajuosades epileptilist aktiivsust.

Kõrvaltoimed: väsimus, unisus, lihaskõrge, peavalu, segasus, ähmane nägemine.

Anksiolüütikumid põhjustavad füüsilist, psüühilist sõltuvust ja tolerantsust. Ravimid on liiklusohhtlikud! Alkohol võimendab KNS-i kõrvalnähte nagu uimasus, mälu halvenemine, kontsentratsioonivõime langus.

Eakatel patsientidel on aju tundlikum ja metabolism aeglustunud. KOK ja norskamise korral võivad BD-d süvendada uneapnoed.

BD-de kasutamise kitsaskohad: sõltuvuse teke, suitsetamine kiirendab metabolismi, hormonaalsete kontratseptiividega kasutatuna BD metabolism aeglustub. Suured kofeiini kogused võivad nõrgendada BD anksiolüütilist toimet.

Bensodiasepiinide antidoot on BD retseptorite antagonist **flumazeenil**.

Muud ravimid ärevuse ravis:

Beeta-adrenoblokaatorid

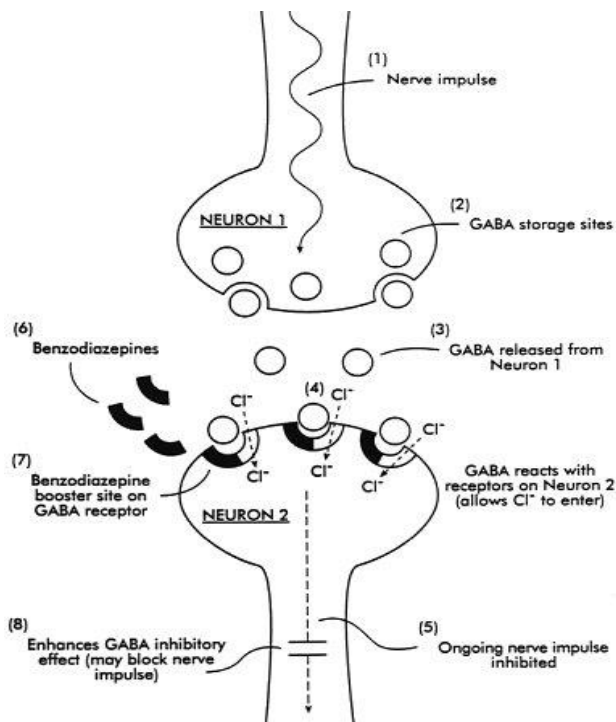
Antidepressandid

Antipsühhootikumid

UINUTID

Kasutatakse:

- bensodiasepiini sarnased ained (**zolpideem, zopikloon, zaleploon**)
- bensodiasepiine (**midasolaam, triasolaam, nitrasepaam, flunitrasepaam**)
- melatoniin



Pilt 5. BD sarnaste ainete toimemehhanism

Bensodiasepiini sarnased **zolpideem, zopikloon**

Seovad GABA_A retseptoreid selektiivselt.

Pikendavad une kestust unetuse all kannatavatel inimestel. Tolerantsuse ja füüsilise sõltuvuse teke pikaajalisel kasutamisel. Mitte kasutada koos teiste sedatiividega. Hommikuti mälu- ja kognitiivsed häired.

Unumishäirete korral sobivad lühikese T_{1/2} ravimid midasolaam, triasolaam.

Une kestvuse häirete korral pikema T_{1/2} zopikloon, zolpideem

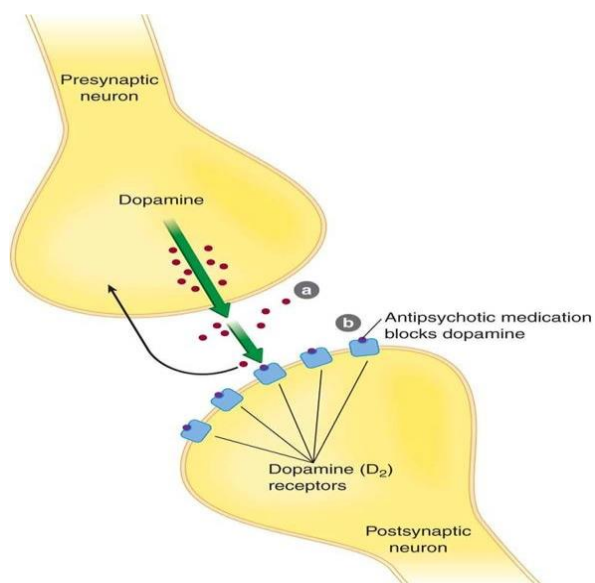
- Uinuteid ei ole soovitatav kasutada üle 2 nädala- sõltuvuse teke
- Uinuti kasutamisel peaks saama magada 7-8 tundi
- Soovitatav manustada vahetult enne voodisse minekut
- Eakatel metabolism aeglustunud, kasutada väiksemaid doose
- Uinutite jääknähud järgmisel päeval: väsimus, unisus, amneesia, koordinatsiooni häired, reaktsioonaja pikenemine
- Uinutid põhjustavad psüühilist ja füüsilist sõltuvust, on liiklusohhtlikud

III Neuroleptikumid e. antipsühhootikumid

Raske vaimse tervise häire puhul, mil reaalsuse tunnetus on häiritud. Kujutlused, hallutsinatsioonid, hääled, mõtlemise ja kõne häired. Põhjused: geneetiline, varases eas saadud ajukahjustus, KNS-i häired. Esineb ~1% populatsioonist. Avaldub noorukieas, meestel-naistel võrdselt ja keskmiselt vanuses 24 eluaastat.

Skisofreeniale on iseloomulik positiivne sümptomaatika- **luulumõtted, hallutsinatsioonid, veider käitumine, ebamäärased lõhna-, tunde- jm aistingud.**

Negatiivne sümptomaatika- **tunde- ja tahteelu tuimenemine.**



Pilt 6. Neuroleptikumide toimemehhanism

Neuroleptikumide jaotus

- tüüpilised e. klassikalised e. I põlvkond (kloorpromasiin, haloperidool, klosapiin, levomepromasiin)
- atüüpilised e. II põlvkond (risperidoon, melperoon, olansapiin, sulpiriid, kvetiapiin) – vähem kõrvaltoimeid

Neuroleptikumide toimed: tüüpilised toimivad **antagonistlikult dopamiinile** (*Nigro- strial, Substantia Nigra*)

Atüüpilistel lisaks dopamiini retseptorite blokeerimise ka **5-HT_{2A} blokeeriv toime**.

Pidurdub psüühiliste protsesside aktiivsus ja liikuvus. Suruvad maha mõtlemis- ja tajumishäireid, sundmõtteid, põhjustavad unisust, sedatiivne toime.

Antipsühhootikumid avaldavad:

Dopaminoblokeerivat - antipsühhootiline toime

Serotoninblokeerivat - antipsühhootiline toime

α_1 -adrenoblokeerivat - kardiovask. kt-d

m-kolinoblokeerivat-veg - NS kõrvaltoimed

H₁-histaminoblokeerivat toimet - oksendamistvastane toime, uniseks tegev toime

Neuroleptikumide kõrvaltoimed:

Ekstrapüramidaalhäired, mis väljenduvad ravimparkinsonismina- treemor, liikumisraskused

Düstoonia- ebaloomulikud tõmblused näos ja kehas

Endokrinoloogilised nähud: meestel günekomastia, naistel amenorröa, libiido ja potentsi langus, kehakaalu tõus

Kardiovaskulaarsed nähud: vererõhu langus ja hüpotermia, tahhükardia

Põhjustavad unisust

Neuroleptikumide kasutamine: skisofreenia raviks ainus ravimgrupp. Kasutatakse ka sageli rahutute patsientide vaigistamiseks, aga ka raskekujulise ärevuse kõrvaldamiseks, kroonilise unetuse korral. Ka kroonilised valud (kui kaasneb hirm) koos narkootiliste analgeetikumidega. Vaimse alaarengu ja dementsuse ravi.

IV Krambivastased ained

Epilepsia olemus: kesknärvisüsteemi patoloogia, mida iseloomustab korduvate, äkiliste ja mööduvate hoogude esinemine. Epilepsia põhjuseks on peaju närvirakkudes tekkivad ülemäärased laengud. Aju saab valesid erutussignaale ja nii katkeb lühikeseks ajaks aju normaalne tegevus. Krambid võivad olla ka põhjustatud palavikust, alkoholist, mürkidest.

Krambihoogude klassifikatsioon

1 - väljalülitumised ehk absaansid – hoog mõjutab tervet peaju. Inimene ei reageeri verbaalsele ega visuaalsele mõjutusele, vaadates nn. tühja pilguga ette.

2 – fokaalsed ehk paiksed hood – närvirakkude aktiivsus on seotud aju kindla piirkonnaga. Inimene võib olla teadvusel, võivad lisanduda motoorsed sümptomid.

3 - generaliseerunud hood – inimene kaotab teadvuse, millele järgnevad krambid. Hoo ajal on terve aju hõlmatud närvirakkude epileptilisest aktiivsusest.

Ravimite toimemehhanism: ravimid blokeerivad elektrilise häire tekke ja hoiavad ära häire leviku lähedalasuvatesse ajupiirkondadesse.

Viivad voltaaž-tundlikud Na⁺ kanalid inaktiivsesse seisundisse, blokeerivad voltaaž-tundlikke Ca⁺ kanaleid. Soodustavad GABAergilist ülekannet.

Nn. vanad ravimid

Barbituraadid: fenobarbitaal

Avaldavad toimet GABA-ergilise süsteemi kaudu, soodustades pidurduse levikut.

Tugev maksaensüümide induktor. T ½ - 60 tundi.

Tänapäeval kasutatakse vähe. Anestetikumidena, uinuteina enne diagnostilisi protseduure (tiopentaal, metohexitaal, amo-, pento-, sekobarbitaal). Antikonvulsandina – toonilis-klooniliste seisundite ja epileptiliste krampide puhul, eriti lastel – fenobarbitaal. Närvilisuse ja unetuse puhul eelistatakse tänapäeval bensodiasepiine (BD).

Kõrvaltoimed:

KNSi poolsed: ravi algul sagedaseim sedatiivne toime, kuid kroonilisel manustamisel areneb sedatiivse toime suhtes tolerantsus. Konsentreerumisvõime langus, peavalu, lihas- ja liigesvalu, “*morning hangover*” (e. pohmell). Äkilisel katkestamisel treemor, hirm, iiveldus, südameseiskus.

Mürgistuse puhul hingamisseiskus, šokk – teha maoloputus ja hemodialüüs.

Barbituraadid häirivad tähelepanu ja motoorset koordineerimist nõudvate toimingute sooritamist, unisust tekitav toime.

Fenütoin: toonilis-klooniliste ja partsiaalsete seisundite puhul, enamasti täiskasvanuil. Põhjustab letargiat, unisust (kuid mitte hüpnoosi. Kroonilistel juhtudel p/o, kiirabis i/v, teratogeenne. Häirib KNS-i, GIT-i ja vestibulaar-süsteemi, aneemia (B12 töö häirimine), hüperglükeemia tekke võimalus.

Karbamasepiin

Takistab voltaaž-tundlike Na⁺-kanalite reaktivatsiooni blokaad.

Ravi vältel kaob epilepsiahaigetel apaatia, ülierutatavus, paraneb uni. Avaldab nõrka M-kolinoblokeerivat efekti.

Karbamasepiin toimib idiopaatilise kolmiknärv neuralgia korral valuvastasel, leevendab alkoholi abstinentsisündroomi. On leitud toimet mania ravis ja maniakaal-depressiivsete häirete profülaktikas.

Sarnaselt fenobarbitaalile on karbamasepiin **tsütokroom P450 indutseerija**.

Valproehape: vähendab toonilis-kloonilisi krampe ja liikumatut atakki, kuid on II valik hepatotoksilisuse tõttu.

Takistab voltaaž-tundlike Na⁺ kanalite reaktivatsiooni ja pärsib Ca²⁺ voolusid.

Kõrvaltoimeiks seedetrakti poolsed kaebused isutus, iiveldus (u 16%)

KNS-i poolsed sedatsioon.

Maksaensüümide aktiivsuse tõus, treemor.

Uued ravimid

Lamotrigiin: efektid sarnased karbamasepiini ja fenütoiiniga. Lisaks takistab erutusmediaator glutamaadi vabanemist. Lai terapeutiline aktiivsus. p/o, T ½ = 24h. Kõrvaltoimeiks iiveldus, ülitundlikkus jm.

Topiramaat: ka migreeni, buliimia, bipolaarsete häirete jpm. seisundite raviks. Kõrvaltoimeid sagedamini kui lamotrigiinil, nt ülemiste hingamisteede haigused, oksendamise ja kõhulahtisus, mälu probleemid jm.

Epilepsia vastaste ravimite kahjustav toime raseduse ajal

Fenütoiin - suulaelõhe, vaimse arengu peetus

Fenoparbitaal - vastündinul verejooksud

Valproehape - neuraalorüümi arenguhäired

Karbamasepiin – loote pea kasvu peetus

Krampide ravis kiirabis on valikravimiks diasepaam. Kasutatakse *i/v, i/m, p/r*

V Parkinsonismivastased ained

Parkinsoni haigus PH on neurodegeneratiivne haigus, seotud ekstrapüramidaalsüsteemi kahjustuse, anotoomiliste ja biokeemiliste muutustega.

Haiguse sümptomid: treemor, lihasrigiidsus, bradükineesia, kehahoiaku ja kõnnaku häired.

Dopamiini puudus ajus. Ülekaalu saab kolinergiline ülekanne. Ei sõltu inimese individuaalsusest ega ta eluviisidest, on progresseeruv haigus, mida pole võimalik välja ravida. Eluaegne medikamentoosne ravi.

Haigust iseloomustavad: lihasrigiidsus, rahuoleku treemor, kehahoiaku ja kõnnaku häired.

Dopaminomimeetilised ained: dopamiini asendajad: **levodopa** (dopamiini eelkäija), karbidopa, benserasiid ning DA retseptorite agonistid: **bromokriptiin**, pergoliid, lisuriid, samuti DA vabastajad, nt **amantadiin**.

M-kolinoblokaatorid: biperideen, bensatropiin.