



## Psühhotroopsed ravimid

Anti Kalda

TÜ Farmakoloogia Instituut

## Antipsühhootikumid e. neuroleptikumid

### Psühhotroopsete ainete toimed

- Sedatiivne – psüühiliste protsesside pärssimine, s.h. motoorne aktiivsus, reageerimis kiirus ja täpsuse, õppimine, mälu jne.
- Trankviliseeriv e. anksiolüütiline – negatiivsete emotsioonide (hirm, ärevus, viha, agressiivsus) pärssimine.
- Psühhostimuleeriv – psüühilisi protsesse ergutav, väsimust kõrvaldav.
- Euforiseeriv – positiivsete emotsioonide soodustamine ja heaolutunde tekitamine
- Antidepressiivne e. tümoanaleptiline – langenud meeleolu normaliseerimine, depressiooni kõrvaldamine.

### Psühhoos

- Psühhoos on raskekujuline vaimse tervise häire, mille korral on häiritud reaalsuse tunnetus.

Psühhoosid jaotatakse:

- **Endogeenne** e. **idiopaatiline** – skisofreenia (arvatakse, et aju arenguhäire/kahjustus varajases nooruses).
- **Eksogeenne** – põhjuseks võib olla palavik (põletik), alkoholism, korduvad annused psühhostimulaatorit.

### Psühhoosi kliinilised tunnused

- Kahjustatud tegelikkuse tunnetus.
- Häiritud mõtlemine ja emotsionaalsus.
- Hallutsinatsioonid (erinevat tüüpi: häälled, lõhnad, tajud, vaenlased...).
- Meelepetted (“Tegelikult ma olen tulnuka poeg...”).
- Isiksuse lõhenemine, minatunnetuse raske väärastumine.

### Skisofreenia

- Skisofreenia – psühhootiline häire, millele on iseloomulik hallutsinatsioonid, mõtete hajevilolek, tundeväljenduste nappus või veidrus.
- Skisofreenial on palju erinevaid kliinilisi avaldusvorme, mis varem või hiljem põhjustavad raskeid probleeme inimestevahelistes suhtes (tööl ja igapäevaelus).
- Skisofreenia viib reeglina inimese aktiivsest elust väljalangemiseni.

## Skisofreenia etioloogia

- Oluline on pärilikud e. geneetilised faktorid
- Keskonna faktorid, eriti varajases aju arenguperioodis (toitumishäired, viirus-infektsioonid jms.)

## Skisofreenia dopamiinergilise närviülekanne häire teooria

- Baseerub seisukohal, et skisofreenia haigetel on KNS dopamiinergilise närviülekanne suhteline üleaktiivsus.
- Korduv **amfetamiini** või **L-dopa** (vt Parkinsoni tõve ravi) manustamine võib põhjustada psühhoosi.
- Teoorial on palju puudusi, aga siiski populaarseim. Tõenäoliselt on skisofreenia tekkes palju erinevaid mehhanisme.

## Skisofreenia ravi

- Farmakoteraapia – antipsühhootikumid e. neuroleptikumid
- Psühhosotsiaalne ravi ja rehabilitatsioon
- Pereteraapia

## Antipsühhootikumid e. antipsühhootilise toimega ained

- Antipsühhootikumid – psühhoosi nähte kõrvaldavad ravimid, ilma teadvuse seisundit hälvitamata.
- Neuroleptikumid – sünonüüm. Neuroleptiline toime on laiem mõiste, mis hõlmab ka kõrvaltoimeid.
- Antipsühhootikumide peamine rakendusala on skisofreenia ravi.

## Antipsühhootikumide klassifikatsioon struktuuri alusel

### Klassikalised e. I põlvkonna ravimid

- Kloorpromasiin
- Haloperidool
- Klosapiin

## Antipsühhootikumide klassifikatsioon struktuuri alusel

### Atüüpilised e. II põlvkonna ravimid

Blokeerivad lisaks dopamiini  $D_2$  retseptoritele ka oluliselt serotoniini 5-HT<sub>2A/2C</sub> retseptoreid.

- Risperidoon
- Olansapiin
- Sertindool
- Sulpiriid

## Antipsühhootikumide toimetehhanism

- Klassikalistel antipsühhootikumidel on palju KNS, perifeerse närvisüsteemi ja endokriinseid kõrvaltoimeid.
- Klassikalised antipsühhootikumid blokeerivad
  - D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-retseptor
  - $\alpha$ -adrenoretseptor
  - m-kolinoretseptor
  - H<sub>1</sub>-histaminoretseptor
  - 5-HT<sub>2</sub> serotoninoretseptor

## Antipsühhootikumide farmakoloogilised toimed KNS

- Psühhoosi vastane toime
- Sedatiivne toime
- Anksiolüütiline toime
- Lokomotoorse aktiivsuse pärssimine
- Toime unele (õudusunenäod, unetus)
- Oksendamisvastane toime

## Psühhoosivastane toime

- Neuroleptikumide toimel väheneb erutatavus, rahutus, pingeseisund ja hüperaktiivsus.
- Autistlikud haiged muutuvad kontaktseks.
- Kaob vaenulikkus, agressiivne ja impulsiivne käitumine.
- Ravi jooksul kaovad hallutsinatsioonid, meelepetted, unetus, isutus ja mõttekäigu häired.

## Ravi antipsühhootikumidega

### Tervetel inimestel

- Sedatsioon, väheneb psüühiline ja füüsilise suutlikkus.

### Skisofreenia haigetel

- Esmaselt avaldub vaid psühhomotoorne pidurdatus (sedatiivne toime), kuid psühhoos püsib. Ravi jooksul hakkab psühhoos kaotama oma subjektiivset tähtsust. Paarinädalase ravi järel hakkab ka psühhoos nõrgenema. Täieliku normaliseerumist ei ole alati võimalik saavutada.

## Antipsühhootikumide kõrvaltoimed

- Düstoonia (erinevad tõmbused) avaldub kohe peale ravimi manustamist ja võib avalduda pea ja kaela piirkonna motoorika häiretena.
- Peale paari nädalst ravi võib väljakujuneda parkinsonistlik sündroom või akatiisia (vajadus teha ebaotstarbekaid liigutusi).
- Parkinsonistlik sündroom: rigiidsus (häiritud liigutuste sujusus), treemor (väärin eriti jämedalöögiline) ja liikumisraskused.
- Peale kroonilist ravi (aastad) võib väljakujuneda hilisdüskineesia – sundliigutused.

## Antipsühhootikumide kõrvaltoimed

- Idiosünkraasia ja allergia.
- Isu ja kehakaalu tõus.
- Termoregulatsiooni häire – poikilotermia (kõigusoojasus).
- Ebasoodsad koostoimed teiste ravimitega (diasepaam, morfiin, alkohol, H<sub>1</sub>-blokaatorid).

## Antipsühhootikumide kõrvaltoimed

- Endokriinefektid
  - Amenoröa – menstruatsiooni puudumine.
  - Galaktoröa – piimavoolus (põhjus hormoon prolaktiin kontsentratsiooni suurenemine).
  - Günekomastia – rinnanäärmete suurenemine meestel (prolaktiin kontsentratsiooni suurenemine).
  - Valepositiivne rasedustest.
  - Tõusnud libiido naistel.
  - Langenud libiido meestel.

## Antipsühhootikumide kõrvaltoimed

### Kardiovaskulaartoimed

- **Erinevatel ravimitel erinevad**
- Asendist sõltuv hüpotensioon
- Kompensatoorselt tõusnud pulsisagedus
- Alanenud keskmine vererõhk
- Vähenenud südame väljutusmaht
- EKG muutused

## Antipsühhootikumide kõrvaltoimed

- II põlvkonna antipsühhootikumidel vähem kõrvaltoimeid kui klassikalistel antipsühhootikumidel.

## Antipsühhootikumide kliiniline kasutamine

- Psühhoosid, sh. maniakaal-depressiivse psühhoos (bipolaarse häire), maniakaalne faas (maania), idiopaatilised (nt. skisofreenia) ja eksogeensed psühhoosid.
- Kliiniline toime võib ilmneda 24-48 tunniga, kuid maksimaalse efekti ilmnemiseks kulub 6 nädalat kuni 6 kuud. Antipsühhootikumi valik sõltub kõrvaltoimetest ja patsientide tundlikusest ravimitele.
- Tsentraalse päritoluga oksendamist pärsib neruroleptikum **metoklopramiid**.

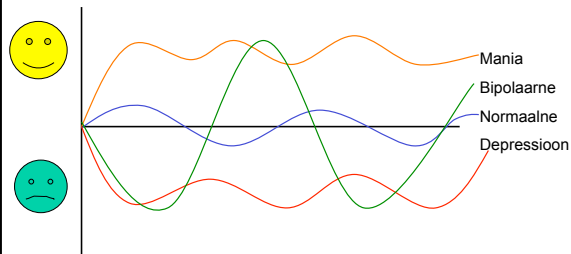
## Antidepressandid

## Meeleoluhäired

Depressioon - pikaajaline patoloogiline põhimeeleolu langus, millega võib kaasneda motoorne pidurtatus ning agiteeritus, sisemine pingeline ja unetus.

- 10-15%-il depressiooni haigetest esineb suitsidaalne käitumine.
- Depressiooni haigetele ei tohi manustada psüühikat stimuleerivaid ravimeid, nagu **amfetamiini**, sest see ei tõsta meeleolu, kuid kõrvaldab psühhomotoorse pidurtatuse ja suitsiidi oht võib suureneda.

## Meeleoluhäired



## Meeleoluhäirete terminoloogia

- Melanhoolia – raskemeelsus, kurvameelsus, üldnimetus raskemat tüüpi depressioonile.
- Maania - patoloogiline meeleolu tõus.
- Unipolaarne haigus - korduvad ühesuunalise meeleolu muutusega haigushood (nt. depressioon).
- Bipolaarne haigus e. maniakaaldepessiivne psühhoos - esineb hooge mõlemas suunas (maania vaheldub depressiooniga) ja nende vahel on normaalseid perioode.

## Depressiooni etioloogia

- 40 – 50% depressiooni riskist määravad geneetilised faktorid.
- Keskkonna faktorid – stress, emotsionaalne trauma, viirusinfektsioon (Borna viirus)

## Depressiooni monoamiinide suhtelise puudulikkuse teooria

- Levinud hüpoteesi kohaselt on depressiooni põhjuseks on monoamiinergilise (noradrenergiline-, serotoniinergiline- ja dopamiinergiline) närviülekanne suhteline puudulikkus.
- See teooria põhineb farmakoloogilise tõestusel, et kõik efektiivsed antidepressandid suurendavad monoamiinergilise närviülekanne (ennekõike noradrenaliini ja serotoniini) aktiivsust erinevate toimetehhanismide kaudu.
- Antidepressiivne toime saabub alles nädalate möödudes peale ravi algust, mis viitab et toime aluseks on ravimi poolt põhjustatud aeglaselt kujunevad adaptatsiooni mehhanismid ajus.

## Depressiooni ja maania ravis kasutatavad ravimrühmad

- Tritsüklilised antidepressandid
- Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid.
- Teised antidepressandid
- Liitiumi soolad (maania ravis)

## Tritsükliliste antidepressantide (TCA) esindajad

- Klomipramiin
- Imipramiin
- Amitriptüliin
- Nortriptüliin

### Tritsükliliste antidepressantide toimemehhanism

Blokeerivad noradrenaliini ja serotoniini tagasitranspordi sünaptsis tugevdades sellega toimet vastavatel retseptoritel.

### Toime KNSi

- Tervel inimesel ei tõsta meeleolu ega avalda psühhostimuleerivat toimet. Võib põhjustada sedatiivset ja intellektuaalsete võimete pärssimist.
- Depressiooni haigetel tekib 2-3 nädalase ravi jooksul antidepressiivne toime. Varem võib ilmuda sedatiivne, anksiolüütiline või psühhostimuleeriv toime. Une kestvus pikeneb.

### Tritsükliliste antidepressantide kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on sagedased – tõsised kõrvaltoimed esineb 5 % ravitud patsientidest.

- Suuküivus, kõhukinnisus, urineerimistakistus, siinustahhükardia.
- KNS sümptomid – unisus, mania, treemor.
- Koostoimed alkoholi jt KNS toimivate ravimitega.
- Kardiovaskulaarne süsteem – ortostaatiline hüpotensioon.
- Maksakahjustus
- Ülitundlikkusreaktsioonid
- Kehakaalu tõus

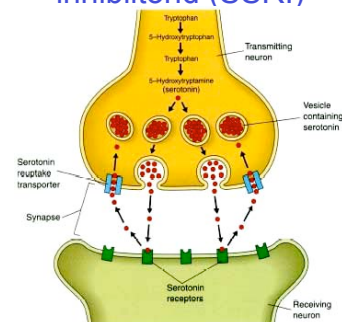
Tritsüklilised antidepressandid on läänemaailma enimlevinud enesetapuravimid, mistõttu arst ei tohi depressioonihaikele suures koguses ravimeid korraga välja kirjutada (ravikuur kestab tavaliselt 6-12 kuud).

### Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)

- Viimasel kümnendil depressioonivastastest ravimitest kõige populaarsemad. SSRI-de kliiniline efektiivsus ei ole vanematest antidepressantidest parem, kuid vähem on kõrvaltoimeid ja väiksem on akuutne toksilisus.
- Soodustavad serotoniinergilist ülekannet pidurdades serotoniini tagasihaaret presünapsisse.

- **Fluoksetiin**
- **Paroksetiin**
- **Tsitalopraam**
- **Sertraliin**

### Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)



## Kõrvaltoimed

Võrreldes MAO inhibiitorite ja tritsükliliste antidepressantidega on kõrvaltoimeid vähe ja need on suhteliselt ohutud:

- Hirm, ärevus, treemor, unehäired
- Iiveldus, oksendamine
- Seksuaalelu häired
- Kaalulangus (paaril esimesel SSRI tarvitamise aastal).

## SSRI-de näidustused

- Depressioon
- Hirmu- ja ärevushäired (kroonilised)
  - Paanikahäire
  - Obsessiiv-kompulsiivsed häired (“sundhirmud ja –seisundid”)
- Krooniline valu
- Toitumishäired

## Depressiooni ravi põhiprintsiibid

- TCA ja SSRI-de inhibiitorite kliiniline efektiivsus on sarnane.
- Erinevused on ravimite hinnas (SSRI-d on kallimad) ja kõrvaltoimetes (rohkem on TCA-l).
- Reeglina monoterapia.

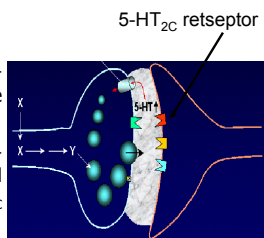
## Depressiooni ravi põhiprintsiibid

- Ravi efektiivsuse üle ei otsustada enne 4-6 nädalast ravikuuri möödumist.
- Ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud peale raviefekti saavutamist.
- Ägedate raskelt kulgevate depressioonide efektiivselt ravimeetod on elekterkrampravi.

## SSRI'd pärsivad söögiisu

5-HT<sub>2C</sub> on oluline retseptor-alatüüp toitumiskäitumise neurobioloogias.

**Fluoksetiini** farmakoloogiliselt aktiivsed metaboliidid toimivad 5-HT<sub>2C</sub> retseptorite agonistidena



## Fluoksetiini buliimia-vastane toime

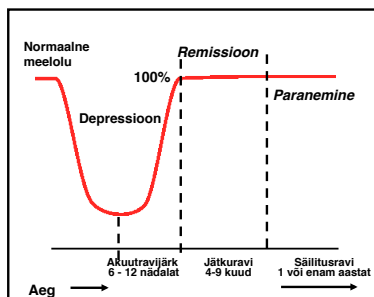
- Buliimia – psüühikahäire, millega kaasnevad taltsutamatud liigsöömisehood ja ülemäärane muretsemine oma kehakaalu pärast.
- Söömine ⇒ süütunne ja depressioon ⇒ oksendamine, kõhulahtisus ⇒ häbi ⇒ hirm ⇒ söömine...
- Buliimia-vastane toime kestab tõestatult kuni 16 nädalat, paljudel juhtudel ka kauem. Vajadusel saab ravi korrata.

## Depressiooni ravi põhiprintsiibid

- TCA, SSRI-de ja MAO inhibiitorite kliiniline efektiivsus on sarnane.
- Erinevused on ravimite hinnas (SSRI-d on kallimad) ja kõrvaltoimetes (rohkem on MAO inhibiitoritel).
- Reeglina monoterapia.

## Depressiooni ravi põhiprintsiibid

- Ravi efektiivsuse üle ei otsustada enne 4-6 nädalast ravikuuri möödumist.
- Ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud peale raviefekti saavutamist.
- Ägedate raskelt kulgevate depressioonide efektiivseim ravimeetod on elekterkrampravi.



## Mania

- Mania – tõsine meeleoluhäire, millele on omane meeleolu liigne tõus või ärritus, suurusluulud, mõtlemise kiirenemine ning liigne toimekus, millega kaasnevad kahjutoovad tagajärjed.
- Ägeda mania ravis on kasutusel antipsühhootilised ained. Mõnikord kasutatakse lisaks trankvilisaatoreid sedatiivse toime saavutamiseks.
- Profülaktikas on kasutusel liitiumi preparaadid: liitiumkarbonaat, liitiumtsitraat.

## Liitiumisoolade toimemehhanism

Liitium pärsib adrenaliini ja noradrenaliini, kuid mitte serotoniini vabanemist närvilõpmetelt.

## Liitiumi kõrvaltoimed

- Kõrvaltoimed on tavalised isegi terapeutiliste annuste kasutamisel.
- Tõsisemad kõrvaltoimed on seotud KNS-i ja kardiovaskulaarse süsteemiga.
- Sagedasemad kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, valud kõhus, kõhulahtisus, päevane unisus, treemor, polüuuria, polüdipsia, kehakaalu tõus ja akne.

## Liitiumi farmakoloogilised toimed

- Tervel inimesel ei avalda praktiliselt psühhotroopset toimet.
- Bipolaarse häirega patsientidel kõrvaldab akuutse maania hoo ja avaldab profülaktilist toimet hoogude kordumise vastu. Kliiniline toime avaldub umbes 10 päeval peale ravi algust.

## Trankvilisaatorid

trankvilisaator  
=  
anksiolüütikum  
=  
rahusti

## Ärevusseisundid



- **Foobia** – mingi olukorraga või objektiga seotud ebaadekvaatne hirm.
- **Paanikahäire** – ootamatult algavad tugevad hirmuseisundid, kaasnevad somaatilised sümptomid (sh. klaustrofoobia).
- **Posttraumaatiline stress**
- **Obsessiiv-kompulsiivne häire** – häire, millele on iseloomulikud elu piiravad sundmõtted ja/ või sündteod.
- **Generaliseerunud ärevushäire** – häire, mida iseloomustab ebaadekvaatne muretsemine, kehaline pingeseisund ja autonoomse NS ületalitlus.

## Trankvilliseeriva toimega ravimid

- Bensodiasepiinid (**diasepaam**)
- Bensodiasepiini sarnased ained (**sopikloon**)
- Barbituraadid (**fenobarbitaal**)
- Tsentraalse toimega m-kolinoblokaatorid (**skopolamiin**, **biperideen**) ja sedatiivsed ained (**naatriumbromiid**)
- Histamiini  $H_1$  retseptorite blokaatorid (**difenhüdramiin**)
- Serotoniini  $5-HT_{1A}$  retseptorite agonistid (**buspiroon**)

## Trankvilliseeriva toimega ravimid

- Enimkasutatavad trankvilisaatorid on bensodiasepiinid.
- Kõik bensodiasepiinid tekitavad ravim-sõltumust.
- Tänapäeval kasutatakse krooniliste ärevushäirete korral ka antidepressante (SSRI), antipsühhootikume ja teisi trankviliseeriva toimega ravimeid.

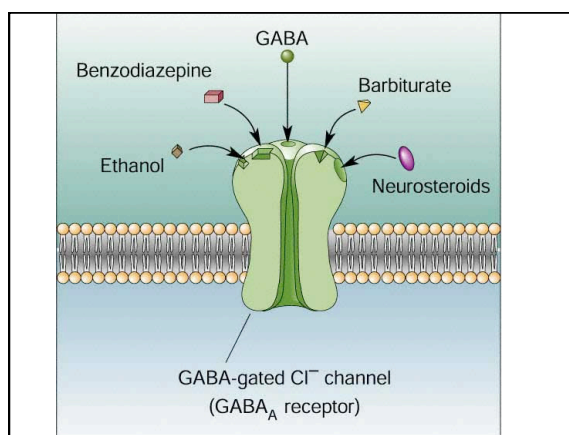
## Bensodiasepiinid

## Bensodiasepiinide toimed Diasepaam

- Trankvilliseeriv toime - negatiivseid emotsioone (hirmu, ärevust, kurbust, viha, agressiivsust jms) pärssiv toime.
- Sedatiivne toime - kõikide psüühiliste protsesside (psüühiline ja motoorne aktiivsus, reageerimiskiirus ja -täpsus, tingitud reflekside väljakujunemine, õppimine, mälu, assotsiatsioonid jne.) pärssimine.
- Amnestiline toime – mälulünka tekitav toime.
- Müorelakeeriv toime – skeletilihaseid lõõgastav toime.
- Antikonvulsiivne toime – krambivastane toime.

## Bensodiasepiinid

- Avaldavad toimet KNS **GABA<sub>A</sub>-barbituraadi-bensodiasepiini retseptor-kompleksi**.
- GABA<sub>A</sub> – retseptori aktivatsioon avab kloorikanali.
- Negatiivse laenguga klooriioonide liikumine raku põhjustab rakumembraani polarisatsiooni suurenemise ja sellega pärsib närviimpulsi levikut.



## Bensodiasepiinide toime

- Kõigil bensodiasepiinidel on sama toimemehhanism ja samad toimeilmingud, vahe erinevate ravimite vahel on kvantitatiivne.

## Bensodiasepiinide kliinilised näidustused

- Ärevusseisundid
- Unehäired
- Alkoholi abstinentsinähud
- Epilepsia ja teised krampidega seotud seisundid
- Skeletilihaste spastilisus
- Anestesioloogia (premedikatsioon)

### Bensodiasepiinide krooniline kasutamine

- **Tolerantsus**  
Kroonilisel tarvitamisel esineb tolerantsus nii sedatiivse, uinutava, mootorset koordinatsiooni häiriva kui krambivastase toime suhtes ja mõningal määral anksiolüütilise toime suhtes.
- **Sõltuvus**  
Sõltuvuse tekke oht on suurem haigetel, kes tarvitavad alkoholi ja haigetel, kellel bensodiasepiine kasutatakse ärevuse raviks.
- **Võõrutus- e. abstinentsinähud.**

### Bensodiasepiinide kõrvaltoimed

- Bensodiasepiinid põhjustavad optimaalsetes terapeutilistes annustes suhteliselt nõrka sedatsiooni.
- Psühhomotoorsed ja kognitiivsed häired:
  - Koordinatsiooni ja tähelepanu häired (**liiklusohhtlikus suureneb**)
  - Häiritud ruumiline tajut
  - Segasus
  - Anterograadne amneesia
  - Vanuritel võib põhjustada paradoksaalset reaktsiooni (ärevus, erutatavus, unetus, agressioon)

### Bensodiasepiinide kõrvaltoimed

- Bensodiasepiinidel on suure terapeutiline laius, mistõttu monoterapiiana surmajuhte esineb väga harva.
- Enamus enesetapukatseid bensodiasepiinidega ebaõnnestub!
- Väljendunud KNS-i inhibeerimise ohu tõttu tuleb vältida bensodiasepiinide kombinatsioone:
  - alkoholiga
  - barbituraatidega
  - opiaatidega
  - tritsükliliste antidepressantidega
  - teiste KNS depressantidega

### Bensodiasepiinide abstinentsinähud

- Bensodiasepiinide pikaajalise kasutamise järsul lõpetamisel tekivad abstinentsinähud, mis on üldiselt vastupidised bensodiasepiinide toimetetele.
  - Segasus, unehäired, ärritatavus, hirm.
  - Isiksusehäired, asotsiaalnekäitumine, joomasööstu tekkimise võimalus.
  - liveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ↑pulsisagedus, ↑vererõhk (mõõdukalt).
  - Treemor, krambid, peapööritus, peavalu.
- Rasketel juhtudel praktiliselt kõik psühhiaatrilised sümptoomid.

### Barbituraadid ehk uinutid Fenobarbitaal

- GABA<sub>A</sub>-barbituraadi-bensodiasepiini retseptorkompleksi agonistid.
- Soodustavad GABA seostumist GABA<sub>A</sub> retseptoritega ja tugevdavad GABA toimet. Avavad ka ise kloorikanali.

### Barbituraatide toksilisus

- 5- kuni 10-kordsed terapeutilised annused põhjustavad:
  - sügav uni
  - üldanesteesia
  - komatoosne seisund
  - ainevahetushäired
- Veel suuremate (20-kordsete) annuste korral võib mürgistus lõppeda surmaga.

## Barbituraadid

- Kitsa terapeutilise laiuuse, kõrvaltoimete, toksilisuse (suitsiid), abstinentsinähtude, tolerantsuse ja sõltuvuse tekke ohu tulemusena kasutatakse barbituraate tänapäeval minimaalselt.
- Ultralühitoimelised barbituraadid on kasutusel intravenoosses anesteegas
  - Tiopentaal-Na, metoheksitaal
- Fenobarbitaal on kasutusel krampivastase ainega mittesedatiivses ja -uinutavas annuses.

## Sedatiivse toimega ained

- Natrium- ja kaaliumbromiid
- Palderjan (*radix et Rhizoma Valerianae*)  
 Palderjani kuivatatud juurest valmistatud droog sisaldab eeterlikku õli, mis koosneb borneool-, isopalderjan- ja teiste hapete estritest, sisaldab vaba borneooli, alkaloide valeriini ja hatiniini jt. aineid.  
 Palderjani kasutatakse nõrga rahustava vahendina ja unehäirete korral.

## Sedatiivse toimega ained

- Sedatiivse toimega ained soodustavad pidurdusprotsesse ajukoos ja kutsuvad esile üldise rahunemise kõrgema närvitalitluse pärssimise taustal.
- Bromiidid konkureerivad klooriiooniga (kloorikanal ei ole selektiivne).
- Pikemaajaline ravi bromiididega põhjustab bromismi – vaimne nürinemine, tähelepanu ja mälu häired, reaktsioonikiiruse vähenemine jms.

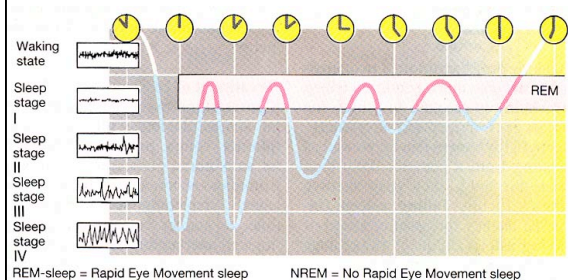
## Uni

Uni on aju rütmiline aktiivsus, mida saab visualiseerida elektroentsefalogrammil (EEG).

Uni jaotatakse kahte faasi:

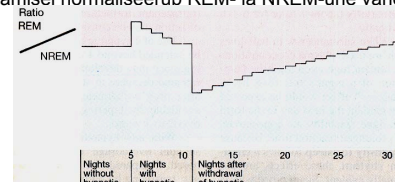
- Aktiivne uni e. REM-uni (*rapid eye movement*) e. paradoksaalne uni – unefaas, mille vältel tekivad kiired silmade liigutused ja ajuaktiivsus EEG-s sarnaneb ärkvelolekuga, esinevad üksikud lihaste (kordineerimata) kontraktsioonid üldise skeetilihaste atoonia foonil. Võib esineda ebaregulaarne südame töö ja hingamine. Metabolism tõusnud umbes 20%.
- Ortooni e. NREM-uni – unefaas, mille vältel aju elektriline talitus, hingamine ja vereringe on tasased ja rahulikud.

## Unefaasid



## Uni

- Normaalselt tekib REM-uni ainult peale NREM une tsükleid.
- Sage unehäired põhjustavad REM-une osakaalu (normaalselt ligikaudu 25 % kogu uneaegast) vähenemist.
- REM-une vähenemine põhjustab järgmisel päeval rahutust ja väsimustunnet.
- Kõik uinutitena kasutatavad ravimid (barbituraadid, bensodiazepiinid jt.) lühendavad REM-une kestvust. Kestval kasutamisel normaliseerub REM- ja NREM-une vahekorral.



## Uni

- Uinutite manustamise järsk lõpetamine, peale pikemaajalist kasutamist, põhjustab REM-une osakaalu suurenemise.
- Kuna REM une ajal nähakse und, siis REM-une osakaalu suurenemine võib põhjustada "elavaid" unenägusi (sh. košmaare). Järgmisel päeval tunneb inimene ennast roidununa.
- Uinuti kasutamise katkestamisel võib patsiendil tekkida tunne, et ainult ravimit kasutades on ennast võimalik väljapuhata – see võib soodustada uinutitest sõltuvuse teket.

## Unehäired

- Uinumishäired – on pikenenud periood enne uinumist.
- Une kestvuse häired – sagedased ärkamised öösel ja une pikkuse vähenemine.

Uinumishäirete kasutatakse lühikese  $T^{1/2}$  bensodiasepiine. Une kestvuse häirete korral bensodiasepiine, mille  $T^{1/2}$  on pikk.

Oluline on, et uinuti toime ei kehtaks üle 8 tunni, sest see võib häirida patsiendi tegemisi järgmisel päeval (väsimus, kontsentratsiooni häired, reaktsiooniaja pikenemine).

## Unetuse põhjused

Isiksus	Haigused	Farmakonid
Subjektivne hinnang	Psühhoos, maania, depressioon	Kofeiin Alkohol
Erinev une vajadus	Valud (artriit, kasvajad, GI haavandid)	Nikotiin Teofülliin
Konstitutsionaalsed vähemagajad	Alkoholism	Adrenomimeetikumid
Eakamad inimesed	Kardio-vaskulaarne puudulikkus – nõuktuuria, düspnoe	
Võõras keskkond	Respiratoorse süsteemi haigused	
	Sügelemine	
	Kõha	
	Prostata hüpertroofia	

## Unetuse ravi

- Uinutid on näidustatud ainult siis kui põhjuslikud meetmed/ravi pole toimiv, nt. kõha korral kõha pärssivad ained.
- Sõltuvalt uinumishäiretest tuleb valida, kas lühitoimeline või keskmise toimepikkusega bensodiasepiin.
- Uinutit ei tohiks kasutada kauem kui 3-4 nädalat, sest võib tekkida tolerantsus ja sõltuvus. Ravi tuleb lõpetada annust järk-järgult vähendades.
- Vanematel inimestel võivad uinutid põhjustada paradoksaalseid reaktsioone (rahutus, erutatavuse suurenemine ja segasust).

## Parkinsoni tõve farmakoterapia

- Parkinsoni tõve (PD) põhjustab dopamiinergiliste neuronite surm keskajus asuvas *substantia nigras*, mille tulemusena häirub striaar-pallidaarsüsteemis närviimpulsside ülekande. Hilisemas PD faasis võib tekkida üldine aju degeneratsioon.
- Haiguse põhjus on teadmata – arvatakse, et patogeneesis osalevad peamiselt keskkonna tegurid (neurotoksiin, viirus, trauma jms). PD teket võib mõjutada geneetiline eelsoodumus.
- Kliinilinepilt – **akineesia, rigiidsus ja treemor**, hilisemas faasis sageli **dementsus**.

## Parkinsonismivastased ained

### Levodopa

- **Levodopa (L-DOPA)** – neuromediaator dopamiini prekursor, mis läbib HEBi. Kasutatakse sümptomaatilise ravimina dopamiinisalduse suurendamiseks ajus.
- DOPA dekarboksülaas dekarboksüleerib levodopa dopamiiniks, nii ajus kui perifeersetes organites.
- Perifeerse DOPA dekarboksülaasi inhibeerimiseks kasutatakse dekarboksülaasi inhibiitoreid, mis ei läbi HEBi – **karbidopa** ja **benserasiid**.
- Dekarboksülaasi inhibiitorid vähendavad perifeerseid levodopa kõrvaltoimeid (tahhükardia, arütmia) ja suurendavad dopamiini sisaldust ajus.

## Parkinsonismivastased ained

### Levodopa

#### Kõrvaltoimed

- **Düskineesiad** – sundliigutused jäsemetes ja näos, enamus patsientidel kujuneb välja 2 – 3 aastal peale levodopa ravi algust.
- “on-off”-fenomen – kliinilise seisundi (hüpokineesia, rigiidsus) järsk ja kiire halvenemine (“off”) ja paranemine (“on”). “Off”-periood võib kesta mõnest minutist paari tunnini.

## Parkinsonismivastased ained

### Dopamiin D<sub>2</sub>-retseptorite agonistid

#### Tungaltera alkaloidide derivaadid

- **Bromokriptiin**
- **Pergoliid**
- **Pramipeksool**

Bromokriptiin on tugev D<sub>2</sub>-retseptori agonist, toime kestab kauem kui levodopa (plasma T<sub>1/2</sub> – 6...8 tundi). Pramipeksoolil on leitud ka neuroprotektiivsed omadused.

## Parkinsonismivastased ained

### Kolinoblokaatorid

#### **Bensatropiin**

#### **Biperideen**

- Kolinoblokaatorid pärsivad rohkem treemorit kui akineesiat ja rigiidsust.
- Bensatropiinil biperideenil on vähem perifeerseid kolinoretseptorite blokaadist tulenevaid kõrvaltoimeid (suukuivus, kõhukinnisus, nägemishäired, uriinipeetus jms.)
- Kasutatakse parkinsoni haigetel, kes saavad antipsühhootikume (dopamiini antagonistid).

## Parkinsonismivastased ained

### MAO<sub>B</sub>-inhibiitorid

**Selegiline** – selektiivne monoamiinioksüdaasi (MAO<sub>B</sub>)-inhibiitor

- MAO<sub>B</sub> lokaliseerub organismis peamiselt ajus ja seega avaldab selegiline vähem perifeerseid kõrvaltoimeid kui mitteselektiivsed MAO-inhibiitorid.
- MAO<sub>B</sub> inhibeerimine pärsib neuronites dopamiini degradatsiooni ja seega suurendab dopamiini hulka presünapsis.