



PÁZMÁNY PÉTER KATOLIKUS EGYETEM
Bölcsészet- és Társadalomtudományi Kar

TÖLGYES TAMÁS

**Pszichofarmakológia
a klinikumban**

egyetemi jegyzet

ISBN 978-963-308-237-9

Budapest, 2015.

Bevezetés

A pszichofarmakológia viszonylag fiatal, a XX. század második felében kialakuló, és gyorsan fejlődő tudományág. Az 1950-es évek elejétől kezdődően jelentek meg az akkor új típusúnak számító, központi idegrendszerre ható gyógyszerek, melyek a pszichiátriai betegségek, ezen belül elsősorban a szkizofrénia és az affektív zavarok új típusú kezelését tették lehetővé és jelentős mértékben elősegítették a korábban hosszabb ideig elmeosztályon kezelt betegek egyre nagyobb számának járóbeteg-ellátás keretében történő gyógyítását.

A múlt század utolsó negyedétől kezdve, a technikai fejlődés, a modern képalkotó eljárások és az újszerű genetikai vizsgálati lehetőségek ugrásszerű fejlődést tettek lehetővé az agykutatásban, nem véletlenül beszélnek napjainkban az agy illetve az agykutatás évtizedéről („decade of the brain”). Az agykutatás, az idegtudományok (neurosciences) fejlődése elősegítette a pszichofarmakonok idegrendszerben történő hatásának pontosabb megértését és hatásmechanizmusaik tudományos alátámasztását.

A XX. század végére a pszichofarmakonok több csoportjában újabb típusú, kevesebb és kevésbé súlyos mellékhatással járó gyógyszerek kerültek forgalomba. Ennek következtében pszichofarmakológiai indikációs területek jelentek meg a klasszikus, endogén pszichiátriai betegségeken kívül más területeken is, így a szorongásos zavarok, evészavarok, személyiségzavarok, stb. diagnózisainál. Azt is látjuk, hogy „bizonyos mértékben még a pszichiátriai betegségtan is a farmakoterápiás lehetőségek után igazodik” (Tringer 2010, 434.o.). Az elmúlt évtizedekben jelentős mértékben megnövekedett a különböző pszichofarmakonokkal kezelt betegek száma. Az ezekkel kapcsolatos ellenvélemények a pszichiáterek és a gyógyszeripar érdekeire hivatkozva manipulációt említenek, ám ezzel szemben kétségtelen, hogy a pszichofarmakonok megjelenése jelentős korszakváltást, sőt mintegy terápiás forradalmat eredményezett a korábbi szerény eszköztárhoz, terápiás nihilizmushoz képest. Az is egyértelmű, hogy a pszichofarmakoterápia a legolcsóbb kezelési mód, mellyel egy szakember a legtöbb beteget kezelni képes. Másrészt, a farmakoterápia hozza a leggyorsabb eredményeket, ami jelenlegi felgyorsult, munkanélküliséggel küszködő korunkban szintén számottevő tényező. A munkaképes emberek többsége hosszabb munkakiesést, táppénzes időszakot nem vállalhat munkahelye elvesztésének kockázatát nélkül, jelenlegi fogyasztói

társadalmi beállítódásunk is a problémák gyors megoldását, a panaszok mielőbbi enyhítését követeli meg. A szubjektum oldaláról nézve azt mondhatjuk, hogy a pszichofarmakonok a tünetek, a szenvedés gyors csökkentését és az életminőség gyors javulását eredményezhetik, még ha jelenleg a pszichiátriai betegségek meggyógyítására nem is képesek.

Mindezek miatt fontos, hogy a majdan a klinikumban elhelyezkedő pszichológusok megfelelő és korszerű ismereteket kapjanak erről a területről, hogy az indikációkat és kontraindikációkat, érveket és ellenérveket kritikusan integrálni tudó attitűdöt alakíthassanak ki az egyes pszichofarmakológiai kezelésekkel kapcsolatban. A témában összefoglaló munka az elmúlt években nem jelent meg, a régebbi munkák egyrészt kiegészítésekre szorulnak, másrészt nem kaphatók, a hallgatók számára legtöbbször nem hozzáférhető.

A jegyzet elején röviden áttekintem a pszichofarmakológia történetét, kiemelve a ma is érvényes eredményeket, illetve mai napig aktuális megoldásra váró kérdéseket.

A gyógyszerhatások, valamint a gyakori mellékhatások megértése érdekében összefoglalom a hatásmechanizmusok neuroanatómiai és neurokémiai hátterét, a specifikus hatások alapjait képező neurotranszmitter- és intracelluláris folyamatokat.

Ezt követően bemutatom a különböző hatású pszichofarmakonok (antipszichotikumok, antidepresszív szerek, anxiolitikumok, fázisprofilaktikumok, nootropikumok, altatók, anti-dementia gyógyszerek, egyéb szerek: β -blokkolók, pszichostimulánsok, stb. legfontosabb csoportjait, illetve ezeken belül a legfontosabb hatóanyagokat, különös tekintettel a Magyarországon is forgalomban lévő gyógyszerekre. Ismertetem az egyes gyógyszerek hatásmechanizmusát, a klinikum szempontjából fontos farmako-kinetikai és farmako-dinamikai tulajdonságait, főbb mellékhatásaikat, indikációs és kontraindikációs szempontjaikat.

A továbbiakban tárgyalom az egyes pszichiátriai zavarok legmodernebb pszichofarmakológiai kezelési stratégiáit, azok indikációit, az alkalmazásukat alátámasztó érveket és a velük szemben alkalmasint felmerülő kritikákat. Foglalkozom a pszichoterápiával való kombinálás lehetőségeivel és mérlegelendő szempontjaival.

Kitérek még az egyes speciális életszakaszok (gyermekkor, időskor, terhesség) farmakológiai kezelést módosító, ill. befolyásoló tényezőire.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném ezúton kifejezni Pataky Ilonának, aki felhívta a figyelmemet e jegyzet szükségességére és hiánypótló jelentőségére, továbbá, aki messzemenően támogatta annak megírását.

Köszönettel tartozom Botos Máté Dékán Úrnak, aki a jegyzet megírására benyújtott pályázatomat és a jegyzet megírását támogatta.

Köszönet illeti Parcsami Gáborné Marikát, korábbi munkahelyem, a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klilnika könyvtárosát, aki a könyvtárban meglévő könyvek kiválasztásában és a szakirodalom elérésében segítségemre volt.

Köszönet Benkő Andreának, aki a jegyzet megformázásában és gépelésében segített.

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| Bevezetés | 1 |
| Köszönetnyilvánítás..... | 3 |
| Tartalomjegyzék | 4 |
| 1. A pszichiátriai kezelések és a pszichofarmakológia rövid történeti áttekintése..... | 8 |
| 2. A pszichofarmakonok hatásai a szervezetben | 12 |
| 3. Neurobiológiai alapismeretek: A központi idegrendszer legfontosabb transzmitterei és neurokémiai rendszerei | 17 |
| 3.1. A neurotransmisszió általános jellemzői..... | 17 |
| 3.2. A központi idegrendszer legfontosabb neurotranszmitterei..... | 23 |
| 3.2.1. A dopamin-rendszer | 23 |
| 3.2.2. A noradrenalin-rendszer..... | 26 |
| 3.2.3. A szerotonin-rendszer | 27 |
| 3.2.4. A kolinerg rendszer..... | 28 |
| 3.2.5. A GABA-rendszer | 29 |
| 3.2.6. A glutamát-rendszer..... | 30 |
| 3.2.7. Egyéb neuromodulátor és transzmitter anyagok..... | 31 |
| 4. Antipszichotikumok..... | 34 |
| 4.1. Az antipszichotikumok csoportosítása klinikai jellemzőik alapján: első és második generációs szerek..... | 35 |
| 4.2. Az antipszichotikumok csoportosítása kémiai szerkezetük alapján..... | 38 |
| 4.3. Az antipszichotikumok farmakokinetikája..... | 39 |
| 4.4. Az antipszichotikumok leggyakoribb mellékhatásai..... | 39 |
| 4.4.1. A dopamin-rendszer gátlásával összefüggő mellékhatások..... | 40 |
| 4.4.2. Egyéb centrális mellékhatások..... | 43 |
| 4.4.3. Perifériás vegetatív és egyéb mellékhatások..... | 44 |
| 4.5. A klinikumban alkalmazott legfontosabb típusos antipszichotikumok..... | 44 |
| 4.6. Atípusos antipszichotikumok a klinikumban | 47 |
| 4.7. Tartós hatású (depot) antipszichotikumok | 52 |
| 4.8. Az antipszichotikumok klinikai alkalmazása | 54 |
| 5. Az antidepresszív szerek..... | 58 |
| 5.1. A depresszió monoamin-elmélete | 59 |
| 5.2. Az antidepresszív vegyületek csoportjai | 61 |

| | | |
|----------|---|----|
| 5.2.1. | Reuptake-gátlók | 61 |
| 5.2.1.1. | Triciklikus és tetraciklikus antidepresszív szerek (TCA)..... | 61 |
| 5.2.1.2. | Szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI)..... | 65 |
| 5.2.1.3. | Kettős hatású és szelektív noradrenalin-reuptake gátló készítmények | 68 |
| 5.2.2. | Monoaminoxidáz inhibitorok (MAOI) | 69 |
| 5.2.3. | Preszinaptikus autoreceptor-antagonisták..... | 70 |
| 5.2.4. | Egyéb atípusos antidepresszívumok | 70 |
| 5.3. | A forgalomban lévő legfontosabb antidepresszív szerek | 71 |
| 5.3.1. | Triciklikus antidepresszív szerek (nem szelektív monoamin-visszavétel-gátlók)..... | 71 |
| 5.3.2. | Szelektív szerotonin-reuptake-gátló (SSRI) antidepresszív szerek | 73 |
| 5.3.3. | Kettős hatású (szerotonin- és noradrenalin-visszavételt gátló) antidepresszívumok..... | 76 |
| 5.3.4. | Egyéb visszavétel-gátló szerek | 77 |
| 5.3.5. | Reverzibilis monoaminoxidáz-gátlók (RIMA) | 78 |
| 5.3.6. | Preszinaptikus autoreceptor-antagonisták: mirtazapin, mianserin..... | 79 |
| 5.3.7. | Egyéb antidepresszívumok: tianeptin, agomelatin | 80 |
| 6. | Hangulatstabilizáló szerek (fázis-profilaktikumok)..... | 83 |
| 6.1. | Lithium-carbonát | 83 |
| 6.2. | Antikonvulzív szerek..... | 86 |
| 6.3. | Atípusos antipszichotikumok | 88 |
| 7. | Szorogásoldó, altatók, nyugtatók..... | 90 |
| 7.1. | Hatásmechanizmus | 91 |
| 7.2. | A szorongásoldók csoportjai | 91 |
| 7.2.1. | Benzodiazepinek (BDZ) | 92 |
| 7.2.1.1. | A klinikai gyakorlatban anxiolitikumként használt benzodiazepinek | 96 |
| 7.2.1.2. | Benzodiazepin-szerkezetű altatók | 98 |
| 7.2.2. | A BDZ-kötőhelyen ható nem-BDZ struktúrájú szerek..... | 98 |
| 7.2.3. | Azospironok (5-HT _{1A} receptor parciális agonisták) | 99 |
| 7.2.4. | Barbiturátok és hasonló hatású vegyületek..... | 99 |
| 7.2.5. | Egyéb vegyületek: antihisztaminok, béta-blokkolók, melatonin-agonisták | 99 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 8. | Nootropikumok, demencia-elleni gyógyszerek | 101 |
| 8.1. | Nootropikumok | 102 |
| 8.2. | Anti-demencia szerek | 103 |
| 9. | Pszichostimulánsok, ADHD kezelésében használt szerek | 105 |
| 10. | A szkizofrénia, egyéb pszichotikus zavarok és megvonási szindrómák pszichofarmakológiai kezelése | 106 |
| 10.1. | A szkizofrénia kezelése | 106 |
| 10.2. | Egyéb pszichotikus zavarok kezelése..... | 113 |
| 10.3. | Tudatzavarok és megvonási szindrómák kezelése | 113 |
| 10.4. | Demenciák terápiás lehetőségei | 114 |
| 11. | Az affektív betegségek farmakoterápiája | 115 |
| 11.1. | Mániás epizód kezelése | 116 |
| 11.2. | Bipoláris zavar kezelése | 116 |
| 11.3. | Major (unipoláris) depresszió kezelése | 120 |
| 12. | A szorongásos zavarok, szomatiform zavarok, evészavarok és impulzus zavarok farmakoterápiája..... | 124 |
| 12.1. | Pánikzavar | 124 |
| 12.2. | Obszesszív-kompulzív zavar | 125 |
| 12.3. | Stressz-szindrómák..... | 126 |
| 12.3.1. | Poszttraumás stressz-szindróma (PTSD)..... | 126 |
| 12.3.2. | Akut traumás stressz-szindróma (ASD)..... | 127 |
| 12.4. | Generalizált szorongás-szindróma | 128 |
| 12.5. | Fóbiák..... | 129 |
| 12.5.1. | Szociális fóbia..... | 129 |
| 12.5.2. | Speciális fóbia..... | 129 |
| 12.6. | Szomatiform zavarok..... | 130 |
| 12.7. | Evészavarok..... | 130 |
| 12.8. | Impulzuskontrollzavarok..... | 131 |
| 12.9. | Gyógyszeres kezelés és pszichoterápia | 131 |
| 13. | Pszichiátriai betegségek farmakológiai kezelése gyermek- és adolescens Korban | 134 |
| 13.1. | Major depresszió kezelése..... | 135 |
| 13.2. | Bipoláris zavar kezelése | 136 |
| 13.3. | Szorongásos zavarok kezelése..... | 136 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 13.4. | ADHD kezelése..... | 137 |
| 13.5. | Agresszív és acting-out magatartás kezelése..... | 137 |
| 13.6. | A Gilles de la Tourette-szindróma kezelése..... | 137 |
| 13.7. | A szkizofrénia farmakoterápiás kezelése | 138 |
| 13.8. | Az autizmus, az autizmus-spektrum betegségek, és más pervazív fejlődési zavarok farmakoterápiás kezelése..... | 138 |
| 14. | Pszichofarmakológiai megfontolások terhességi és laktációs periódus alatt..... | 140 |
| | Téma követéséhez ajánlott folyóiratok..... | 144 |
| | Irodalomjegyzék | 145 |

1. A pszichiátriai kezelések és a pszichofarmakológia rövid történeti áttekintése

A pszichofarmakológia viszonylag fiatal tudományág, mai értelemben vett pszichofarmakológiáról csak a II. világháború utáni időktől fogva beszélhetünk. A központi idegrendszer működését befolyásoló gyógyszerekkel, a mentális betegségek, illetve azok magatartástüneteinek gyógyszeres kezelésével foglalkozik. Ennek következtében mind a gyógyszerstan (farmakológia), mind pedig a pszichiátria részterületét képezi, és közvetlen kapcsolatban áll az idegtudományokkal, ezen belül az agy élettani funkcióit tanulmányozó neurofiziológiával, valamint a szinaptikus ingerület-átvitelt és a különböző neurotranszmitterek működését vizsgáló neurokémiaiával. Bár az elmebetegségek és a lelki zavarok tüneteinek kezelésére az ókortól kezdve alkalmaztak különböző gyógyszereket is, alkoholos italokat, ópiumot vagy hiosziamint tartalmazó növényi kivonatokat, lényegében, hatékony kezelési eljárások hiányában a pszichiátriai betegek ellátása inkább a deviáns magatartású egyének izolálását, a társadalom velük szembeni védelmét jelentette, a kuszodiális (őrző) szempontok álltak az előtérben (Tringer 2010). Bár a XIX. század második felétől beszélhetünk a tudományos pszichiátria kezdeteiről, a századforduló és a XX. század első évtizedei inkább a pszichopatológiai tünetek szisztematikus leírásával, a pszichiátriai diagnózisok kidolgozásával mutattak fel eredményeket. A XIX. századi hisztéria-kutatások (Bernheim, Charcot), majd a XX. század elejétől elinduló pszichoanalízis a pszichiátriai osztályokon kezelt betegek ellátását lényegében nem módosították. A betegség spontán lefolyását megváltoztató terápiás módszerek nem álltak rendelkezésre, a pszichiátriai betegek életük jelentős részét elmeosztályokon, ún. „tébolydákban” töltötték.

A terápiás forradalom kezdetét jelentette Wagner von Jauregg malária-kórokozó beoltásával előidézett lázterápiája a paralysis progressiva kezelésében. A XX. század harmincas éveiben megjelenő görcskezelvek (konvulzív kezelések) Nyíró és Jablonszky megfigyeléséből indultak ki, melyek alapján a szkizofrénia és az epilepszia között antagonizmust tételtek fel (Tringer 2010, Juhász és Pethő1983.). Meduna László kámforral, majd kardiazollal kiváltott konvulzív terápiáját követően Sakel inzulin-kóma kezelése, majd Cerletti és Bini elektrosokk (elektrokonvulzív) kezelése terjedt el. A

görcskezelések közül, legkönnyebb technikai kivitelezhetősége és legkevésbé kockázatos alkalmazhatósága miatt, leginkább az elektrokonvulzív terápia vált gyakorlattá. A görcskezelések alkalmazásával a pszichotikus betegek jelentős részénél egy időre jó remisszió volt elérhető, amivel kialakult az ún. „forgóajtó” pszichiátria. A betegek egy része a kórházból egy időre elbocsáthatóvá vált, majd a tünetek visszatérével (relapszus) ismét visszakerült a kórházi ellátásba.

A II. világháborút követően, 1949-ben Cade fedezte fel a lítiumsók antimániás hatását, nevezetesen, hogy nyugtalan, agitált, mániás betegek lítium beállítását követően nyugodtabbakká és kezelhetőbbekké váltak (Tringer 2010, Bitter és Rihmer 1986). A lítiumsók agitált, nyugtalan betegeknél való alkalmazásának azonban határt szab a viszonylag szűk „terápiás ablak”, vagyis a terápiás dózis és a toxikus dózis közötti távolság viszonylag szűk terjedelme. Ráadásul a lítium-intoxikáció igen nehezen kezelhető, életveszélyes állapotot idézhet elő, a lítiumnak specifikus ellenszere (antidotuma) nincsen. Néhány évvel később, 1954-ben, Schou és mtsai kontrollált vizsgálatokkal bizonyították a lítiumkarbonát fázis-profilaktikus hatását is mániás-depressziós betegeknél (Bitter és Rihmer 1986). 1950-ben fedezték fel egyes vegyületek pszichotrop hatását. A francia Scarpentier által előállított klórpromazin, Delay és Deniker 1952-ben elvégzett klinikai vizsgálatait követően, bekerült a pszichiátriai gyakorlatba, mint az első, a szkizofréniák és mániás állapotok kezelésében valóban hatékony szintetikus pszichofarmakon (Tringer 2010, Bitter és Rihmer 1986). 1958-ban Janssen előállította a butirofenon-típusú, antipszichotikus hatású haloperidolt, melyet mind a mai napig alkalmaznak a terápiában. A múlt század 50-es és 60-as évei lényegében a pszichofarmakonok „diadalútját” jelentették (Bitter és Rihmer 1986). Az 50-es évek végén, tbc ellenes szerek kutatásának mintegy „melléktermékeként”, felfedezték a MAO-bénítő iproniazid hangulatjavító hatását. Később Kuhn újabb fenotiazinok kutatása során felismerte a triciklikus szerkezetű imipramin antidepresszív hatását. Kezdetét vette az antidepresszív szerek klinikai alkalmazása is (Tringer 2010). Az 1960-as évek elejétől a Sternbach nevéhez fűződő klórdiazepoxiddal megjelentek az első benzodiazepin-típusú szorongásoldó készítmények (Tringer 2010, Bitter és Rihmer 1986).

Az 1960-as évekre nyilvánvalóvá vált, hogy a pszichofarmakológia - teljesen új tudományágként - megszületett, és komoly kezelési alternatívát jelent a pszichoterápiás technikák mellett. A pszichofarmakonok terápiás hatásukon kívül elősegítik az agy kémiai tanulmányozását is, és elméletileg új betegség-osztályozás kifejlesztését is

lehetővé tehetik az egyes szerekre adott különböző terápiás reakciók alapján (Andreasen és Black 1997).

A XX. század 90-es éveire kevesebb mellékhatással járó, az egyes neurokémiai rendszerekre szelektívebben ható szerek jelentek meg az antidepresszívumok és az antipszichotikumok területén. A modern neurológiai képalkotó vizsgálatok létrejötte, a molekuláris biológia, a neurokémia fejlődése egyre közelebb vitt bennünket a pszichofarmakonok hatásainak megértéséhez. Mondhatjuk, hogy a múlt század 90-es éveire a pszichofarmakológia fejlődése a pszichiátriát „a hagyományos medicina és az idegtudományok szintjére emelte” (Andreasen és Black 1997, 16. o.).

Napjainkban a világ gyógyszerfogyasztásában előkelő helyen állnak a pszichofarmakonok. Ennek a sikertörténetnek azonban megvannak a maga árnyoldalai is. Az egyes gyógyszerek mellékhatásaiként például számos, korábban ismeretlen, nehezen befolyásolható vagy akár az életet is veszélyeztető tünetcsoport is megjelent, gondoljunk például a tardív diszkinéziára vagy a neuroleptikus malignus szindrómára. Számos kritikai vélemény hangzik el napjainkban is, sokszor laikus oldalról, melyek szerint a gyógyszeripar és a pszichiáterek saját érdekeiknek megfelelően egyre többféle pszichofarmakont alkalmaznak egyre nagyobb mennyiségben, egyre nő a tartósan pszichiátriai gyógyszert szedő személyek száma, egyre újabb kórképek jelennek meg a pszichiátriai diagnózisok között, pszichoszociális problémák medikalizálódnak, a pszichofarmakonoknak egyre újabb és újabb indikációs területeket kínálva. Egyesek a szorongásoldó, nyugtató és altató hatású készítmények, valamint az antidepresszív szerek világszerte ijesztő mértékű fogyasztása miatt „túlszedált társadalmakról” beszélnek (Tringer 2010). A kritikai vélemények között jelentős szerepet kap még a valós vagy lehetséges mellékhatások, a gyógyszerekhez történő biológiai és pszichés hozzászokás túlzott hangsúlyozása. Sokszor hangzik el, hogy a pszichofarmakológiai kezelések hatásait nem ismerjük eléggé, nem áll eléggé megalapozott elméleti háttér ezek mögött a kezelések mögött vagy, hogy egyes hatásvizsgálatokban például némely antidepresszív gyógyszer hatékonysága nem volt egyértelműen megállapítható.

Részben a kritikai vélemények hatására, a 70-es, 80-as évekre az új gyógyszerek kipróbálásával és a klinikumba történő bevezetésével kapcsolatos kritériumok megszigorodtak. A „bizonyítékokon alapuló orvostudomány” elsősorban randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeit igényli, a korábbi, inkább tekintélyvel és néhány szórványos, bizonytalan klinikai megfigyelésen alapuló alkalmazás helyett

(Kelemen 2011). A klinikai vizsgálatok etikai követelményei is szigorúbbá váltak. Mindezek következtében egy hatóanyag bevezetése a klinikai felhasználásba gyógyszerként, azaz törzskönyvezett gyári készítményként, a szintetizálástól hosszú ideig, akár 10 évnél is tovább tarthat. Az elvégzendő vizsgálatok természetesen a költségeket is jelentősen megnövelik.

Bár a kritikai szempontok közül többet is érdemes komolyan venni, meg kell állapítanunk, hogy napjaink pszichiátriája nem létezne, nem létezhet a pszichofarmakológiai kezelések nélkül. A pszichofarmakológia fejlődésének hatására a pszichiátriai intézmények arculata gyökeresen átalakult, a pszichiátriai betegek jelentős százaléka hosszabb távon ambulánsan is kezelhetővé vált, pszichiátriai osztályok az általános kórházakban létesülhettek, nyitott ajtós osztályos kezelések váltak lehetővé és a pszichiátriai rehabilitáció lehetőségei is bővültek. Már régóta nem az a kérdés, hogy a pszichofarmakológiának van-e létjogosultsága, hanem, hogy kinek, mikor, milyen típusú gyógyszert mennyi ideig és milyen formában adjunk (Bitter és Rihmer 1986), egyes gyógyszereket egymással vagy más terápiás formákkal (pl. pszichoterápia) mikor, milyen formában kombináljunk, ötvözzünk.

A múlt század 80-as éveiben az ún. endogén pszichózisok értelmezésének legalább 8-10 féle elmélete létezett (Simkó 1985). Ezekben belül a genetikai-biológiai modellek éles ellentétben álltak a különböző pszichológiai és szociogenetikus modellekkel. A sokszor az antipszichiátriáig eljutó pszichoszociális elméletek egyértelműen tagadták a pszichiátriai betegségek genetikai, biológiai megalapozottságát, és a tüneteket a nevelési és társadalmi konfliktusokra történő diszfunkcionális reakciókként értelmezték. A biológiai pszichiátria pedig tagadta a nagy pszichiátriai betegségek kialakulásában a pszichoszociális tényezők szerepét, és a pszicho-szocioterápiák jelentőségét csupán kiegészítő, járulékos, támogató szerepükben látta. Napjainkban szerencsére a különböző irányzatok értékes felfedezései integrációjának a korát éljük. Ez megmutatkozik pl. a vulnerabilitás koncepciójában, amely a megbetegedések átlagosnál nagyobb valószínűségét jelenti, a bio-pszicho-szociális erőter enyhébb-súlyosabb zavarai alapján (Tringer 2010). A mai modern pszichiáternek több síkon kell szemlélnie páciensét: számításba kell vennie örökletes genetikai adottságait, szocializációjának jelentőségét, az aktuális pszichoszociális térből származó életeseményeket, a tünetmegerősítő, illetve – fenntartó tényezőket. Az egyedi emberi lény gondolatai és érzelmei egyrészt termékei

agya neuroanatómiai, neurokémiai működésének, másrészt pedig vissza is hatnak ezekre a biológiai működésekre (Andreasen és Black 1997).

Összefoglalás:

A pszichofarmakológia a II. világháború után, lényegében az 1950-es évektől kezdődően fejlődött ki. Az első antipszichotikum a Delay és Denicker vizsgálatait követően klinikumba kerülő klorpromazin volt, majd a 60-as években megjelentek az első MAO-bénító és triciklikus antidepresszív szerek is. A XX. század utolsó évtizedében pedig egyre több második generációs, kevesebb mellékhatással bíró, szelektívebb szer került forgalomba.

A pszichofarmakonok lehetővé tették a pszichiátriai kezelés arculatának jelentős változását: hosszabb távú ambuláns kezeléseket, nyitott (open-door), az általános kórházi ellátáson belül működő pszichiátriai osztályok létrehozását, a rehabilitációs lehetőségek bővülését.

Az újabb pszichofarmakonok klinikumba történő bevezetése szigorú etikai kritériumok alapján végigvitt, tudományosan megalapozott, kontrollált vizsgálatokat követően történik.

Ajánlott irodalom:

Bitter I, Rihmer Z: Gyakorlati pszichofarmakológia. Medicina, 1986.

Tringer L.: A pszichiátria rövid története. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, 2010, 17-31.o.

2. A pszichofarmakonok hatásai a szervezetben

A pszichofarmakonok a szervezetben komplex módon, több ponton hatnak, és hatásuk több összetevőre bontható (Tringer 2010). Specifikus, vagy terápiás hatás alatt a gyógyszernek az agy, illetve az idegrendszer terápiás szempontból kívánatos célrendszerében megvalósuló hatását értjük. Az egyéb szervekben kialakuló, az agyi rendszereken vagy a periférián megjelenő nem kívánatos hatásokat mellékhatásnak nevezzük és az adott szer aspecifikus hatásának tartjuk. Az orvos-beteg terápiás kontextusból levezethető, placebo-effektusra épülő hatásokat járulékos hatásként vesszük figyelembe (Tringer 2010).

A gyógyszerhatástan a gyógyszerek és az emberi szervezet kölcsönhatásait két aspektusból vizsgálja:

1. A **farmakodinámia** az adott gyógyszernek a szervezetre gyakorolt hatásaival foglalkozik, nevezetesen a fentebb leírt specifikus hatásokat és aspecifikus hatásokat (mellékhatások) vizsgálja. Azaz, tulajdonképpen azt vizsgálja, hogyan hat a gyógyszer a szervezetre (Neal 2008, Bitter és Rihmer 1986).
2. A **farmakokinetika** a szervezetnek a gyógyszerre adott időbeni hatását tanulmányozza, vagyis a felszívódás (abszorpció), a szervezeten belüli megoszlás (disztribúció), a lebontás (metabolizmus) és a kiválasztás (exkréció) folyamatait (Neal 2008). Méri továbbá a gyógyszer aktuális koncentrációját a vérplazmában, liquorban és a szövetekben, vizsgálja ezen kívül az azokat és a gyógyszerek kumulációját meghatározó tényezőket.

Az adagolás formája, illetve a szervezetbe való bekerülés módja befolyásolja a gyógyszer hatásának kifejlődését. Intravénás adagolás esetében a hatás vagy mellékhatás gyorsan megjelenhet, az izomba, intramuszkulárisan történő alkalmazás esetén a hatás kifejlődése a felszívódási viszonyoktól függ. Szájon át (per os) adagolás esetén a felszívódás gyorsasága és mértéke függ a gyomor teltségétől. Ezen kívül, a tápcsatornából történő felszívódás során a gyógyszer először átjut a májon, és csak azután kerül a többi szervhez, így a máj metabolizáló hatásával is számolnunk kell (first pass effect). A pszichofarmakonok nagy része a vérpályába jutva fehérjékhez kötődik, és inaktív állapotba kerül. A vérfehérjék mennyiségének csökkenése (hipoproteinémia, pl. időskorban), vagy más fehérjéhez kötődő gyógyszerek adagolása esetén (gyógyszer-interakciók) az aktív gyógyszerek aránya megnövekedhet, vagyis az adagolásnál tekintetbe kell venni, hogy ugyanazt a hatást már alacsonyabb dózis mellett elérhetjük, illetve a megemelkedett gyógyszer szint több mellékhatást, toxikus mérgezési tüneteket okozhat. A felszívódott gyógyszer eloszlik a rendelkezésre álló térben, amit a megoszlási térrel jellemezhetünk. Az adagolt gyógyszerek lebomlása (metabolizmusa) javarészt a májban történik a citokrom-P₄₅₀ enzimrendszer katalizálása mellett. Ha az enzimrendszer aktivitása genetikai okok miatt alacsony, avagy a beteg több olyan gyógyszert szed, melynek metabolizmusa az adott enzimrendszerhez kötött, akkor alacsonyabb beállított dózis mellett is kialakulhat a gyógyszer magas vérszintje. A lebomlás során aktív metabolitok is keletkezhetnek (pl: imipramin nor-imipraminná, amitriptilin nortriptilinné alakul át). Ezt követően a pszichofarmakonok többségénél glukuronsavas konjugáció

történik a májban, majd a bomlástermékek főként a vizelettel ürülnek ki. A gyógyszereknek a szervezetből való kiürülésében döntően a máj, a vese és a tüdő vesz részt. Ennek sebességét az eliminációs (kiürülési) felezési idővel mérhetjük. Az eliminációs felezési idő azt az időt jelenti, amely alatt a gyógyszer koncentrációja a vérben a felére csökken. Természetszerűleg idős korban vagy máj- és vesebetegségek esetén a gyógyszer eliminációja lelassul és a felezési idő jelentősen megemelkedhet (Bitter és Rihmer 1986, Tringer 2010, Magyar és Tótfalusi 2011).

A megfelelően eredményes gyógyítás a gyógyszerek ismételt, tartós adagolását követeli meg. Ismételt adagolásnál a vérplazma gyógyszer-koncentrációja egy felső és egy alsó határ között ingadozik, és az ismételt bevételek során, mind az alsó, mind a felső fluktuációs határ megnövekszik. Egy idő elteltével egyensúlyi állapot jön létre a beviteli és a kiürülési állapot között, és két egymást követő adagolás vérszintgörbéje megegyezik egymással. Ezt nevezik angol kifejezéssel „steady-state”-nek. A steady state állapot eléréséhez általában a gyógyszer 4-5-szörös felezési ideje szükséges. Az adott gyógyszer kezdeti és fenntartó adagolása során kialakuló vérplazma-koncentrációját az ún. kumulációs indexszel jellemezhetjük, mely a fenntartó adagolás esetén kialakuló maximális koncentráció és az egyszeri adagolás után mért csúcskoncentráció hányadosa (Magyar és Tótfalusi 2011). Tekintettel arra, hogy a gyógyszerek eliminációs felezési ideje idősebb korban megnyúlhat, a steady state kialakulásához is hosszabb időre lehet szükség. Az alkalmazott gyógyszer dózis függvénye is, hogy az állandó szint milyen érték körülire áll be, és az állandó szint bizonyos mértékű ingadozása a gyógyszerbevitel gyakoriságától és adagjától függően továbbra is fennmarad (Tringer 2010).

A steady state jelentősége többek között abban áll, hogy az új adagolás beállításakor a hatás lemeréséhez legalább ennyi időt kell várunk. A gyógyszerek elhagyásakor az adott szer szervezetünkől történő kiürüléséhez szintén ennyi időre van szükség. Megjegyzendő, hogy a gyógyszerek vérszintje nem mutat egyértelmű összefüggést a terápiás hatással. A legtöbb pszichofarmakon esetében ún. terápiás ablakot állapíthatunk meg, melynél alacsonyabb, illetőleg magasabb szint felett a terápiás hatékonyság csökkenését figyelhetjük meg. Azoknál a vegyületeknél, melyeknél a terápiás és a toxikus szint egymáshoz közel esik, szükséges a vérszint rendszeres ellenőrzése (pl. lítiumkarbonát, egyes antiepileptikumok).

A beállított gyógyszerek vérszintjét a 60-as években felismert enzimindukció is befolyásolhatja. Egyes gyógyszerek ugyanis fokozzák a gyógyszer-metabolizmusért

felelős kulcsenzim, a citokrom P₄₅₀ mennyiségét és katalitikus aktivitását. Ilyen például a dohányzással bevitt nikotin, valamint a mára már elavult, és a gyógyszerári forgalomból kivont meprobamát (Andaxin) (Bitter és Rihmer 1986). Az enzimindukció lényegében a szervezet védekező mechanizmusának része, mellyel a potenciálisan toxikus, zsiroidékony vegyületek felhalmozódását gátolja (Tringer 2010, Magyar és Tótfalusi 2011).

Főként mára már elavultnak tekinthető nyugtató- és altatószerek alkalmazása kapcsán volt megfigyelhető az adott gyógyszer iránti érzékenység számottevő csökkenése (tolerancia), melynek következtében ugyanolyan mértékű szorongás-csökkenés és altatóhatás eléréséhez egyre nagyobb és nagyobb adagokra van szükség. Számos gyógyszer esetében (barbiturátok, barbiturátszármazékok, egyes benzodiazepinek) függőség (dependencia) alakulhat ki, és a gyógyszer csökkentése illetve elhagyása esetén elvonási tünetek jelentkeznek (vegetatív tünetek, tudatzavar, epilepsziás rohamok). A benzodiazepinek, egyes antipszichotikumok elhagyásakor ún. visszacsapási (rebound) jelenségek mutatkoznak: szorongás, alvászavar, illetve diszkinezisek, avagy pszichotikus tünetek, kolinergiás tünetek formájában (lényegében a gyógyszer által visszafogott tünetek, melyek miatt beállításra került, térnek vissza fokozott mértékben gátlásuk megszűnte után). Ezek kivédésére a beállított pszichofarmakon lassú és fokozatos csökkentése javasolt, továbbá több beállított pszichofarmakon esetén egyszerre csak az egyik szert csökkentjük a fenti szempontok szerint (Bitter és Rihmer 1986).

A pszichofarmakonokat néhány sürgősségi és kivételes esettől eltekintve, nem akutan, egyszeri dózisban, hanem a gyógyszerelést fokozatosan felépítve, fenntartó dózisban, folyamatosan adjuk. A beállított adagolást az adott betegség, illetve tünetcsoport terápiás elvei határozzák meg, valamint igyekszünk a legalacsonyabb és legkevesebb mellékhatással járó, de már hatékony adagolást beállítani. Célszerű tudni, hogy az adott szer hatása csak egy bizonyos idő elteltével mérhető le, bizonyos mellékhatások azonban már a beállítás időszakában is mutatkozhatnak, melyek próbára teszik a páciens együttműködését, de rendszerint nem indokolják a konkrét gyógyszer leállítását. Az adag megállapítását sohasem bízunk a betegre. Ez kiváltképpen fontos a szorongásoldók és altatók esetében. Ehelyett napi beállított adagolást biztosítunk, a tünetek aktuális hullámzásától függetlenül, ami általában, modernebb gyógyszerek esetén napi egyszeri vagy kétszeri bevételt igényel. Egy típusú pszichofarmakonból (pl. antidepresszívum, anxiolitikum) – kivételes esetektől eltekintve – egyféle pszichofarmakon adására

törekszünk. A gyógyszerelés elhagyását előre meghatározott terv szerint, a fentebb már említett fokozatos leépítés formájában végezzük (Tringer 2010).

A pszichofarmakonok főbb csoportjait az antipszichotikumok, az antidepresszívumok, a bipoláris zavarok hangulatstabilizátorai (fázis-profilaktikumok), az anxiolitikumok, valamint a demencia-ellenes szerek, nootropikumok alkotják, melyekről a későbbi, megfelelő fejezetekben lesz részletesen szó. Ezen kívül ismertetjük az ADHD kezelésére alkalmazott szereket.

Összefoglalás

A pszichofarmakonoknak a szervezetben célzott, specifikus és aspecifikus hatásai (mellékhatásai) vannak. A gyógyszerek és a szervezet kölcsönhatásait a farmakodinámia és a farmakokinetika vizsgálja. A gyógyszerhatás kialakulását befolyásolja a bevitel módja, a vérplazma fehérjéinek mennyisége, és a rendelkezésre álló lebontó enzimek aktivitása.

A metabolizmus sebességét az eliminációs felezési idővel mérjük. Állandó adagolás mellett egy idő múlva a steady-state állapot alakul ki, kb. 4-5 felezési időt követően. Egyes pszichofarmakonok alkalmazása során tolerancia, dependencia, vagy esetleg az elhagyás során visszacsapási (rebound) jelenségekkel kell számolnunk, ezért az egyes pszichofarmakonok csak fokozatos leépítés mellett hagyhatók el.

Ajánlott irodalom:

Bitter I, Rihmer Z: Gyakorlati pszichofarmakológia. Medicina, 1986.

Magyar K, Tótfalusi L: A gyógyszerek sorsa a szervezetben. Farmakokinetika. In: Gyires K, Füst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 57-80, 2011.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010.

3. Neurobiológiai alapismeretek:

A központi idegrendszer legfontosabb transzmitterei és neurokémiai rendszerei

3.1. A neurotransmisszió általános jellemzői

A központi idegrendszer, az emberi agy több szempont alapján különböző rendszerekre osztható, melyek az egyes megismerő, érzelmi, érzékelési, mozgató tevékenységeket irányítják. Pszichiátriai szempontból az anatómiai rendszerek közül a prefrontális rendszer, a limbikus rendszer és a bazális ganglionok rendszere emelendő ki, a fontos funkcionális rendszerek közül pedig az emlékezés, beszéd, figyelem, valamint a végrehajtó funkciók rendszere. Az anatómiai és funkcionális agyi rendszerek részletes leírása az idevonatkozó neurológiai tankönyvekben lelhető fel. Ezen kívül megállapíthatunk neurokémiai rendszereket, melyeknél azonosak az idegsejtek közötti szinapszisokban lévő átvivő anyagok (neurotranszmitterek). A neurokémiai rendszerek adják a megfelelő anyagokat a funkcionális és anatómiai rendszerek működéséhez, illetve azok zavaraiiban lényeges szerepet játszanak. A három felosztás tulajdonképpen egyszerűsített (sematizált) megközelítést jelent a központi idegrendszer rendkívüli bonyolultságának megértésében. A háromféle felosztás szerint kialakított rendszerek messze nem fedik át egymást, inkább „egymással összefonódnak és kölcsönösen függenek egymástól” (Andreasen és Black 1997, 161.o.). Az agy anatómiai és funkcionális alrendszerei többféle neurotranszmitterrel működnek, lehetővé téve ezáltal a nehezebben megérthető, de sokkal finomabb szabályozást (Andreasen és Black 1997).

Tekintettel arra, hogy a pszichofarmakonok hatását jelenleg leginkább a neurokémiai rendszereken keresztül a különböző neurotranszmitterekre való hatásukból érthetjük meg, ezeket részletesebben ismertetem. A pszichofarmakonok specifikus terápiás hatása az idegrendszer terápiás szempontból kívánatos célrendszereiben megvalósuló hatásból áll. Ez azt jelenti, hogy az ismeretfeldolgozás mechanizmusait befolyásolják a sejtek közötti információátvitel (neurotransmisszió), illetve ezt követően a sejten belüli (intracelluláris) jelátvitel módosítása által (Tringer 2010). Jelenlegi tudásunk szerint a pszichofarmakonok az idegsejtek közötti szinaptikus részben, a neurotransmitter-kínálatot módosítják, ezáltal növelve vagy csökkentve az információátvitel valószínűségét. Egy idegsejten, illetve annak axonján továbbfutó ingerület a szinapszis

előtti (preszinaptikus) neuronban kémiai hírvivők (neurtranszmitterek) felszabadulását eredményezi, melyek közvetítésével az ingerület, illetve információ a szinaptikus résen át a szinapszis utáni (posztszinaptikus) idegsejthez továbbítódik. A neurotranszmitterek a preszinaptikus neuronban szintetizálódnak, amit a preszinaptikus idegsejt hólyagocskáiban való felhalmozásuk és tárolásuk követ. Megfelelő elektromos ingerület hatására a vezikula a membránnal fúzionál és a neurotranszmitter a szinaptikus részbe ürül. Az adott neurotranszmitter ezt követően vagy eléri a posztszinaptikus neuront és ott további reakciókat vált ki, vagy hatástalanítódik, avagy a preszinaptikus neuronban visszavételre kerül (reuptake) (Újváry és Demetrovics 2009, Andreasen és Black 1997).

Egy adott sejttestet más neuronok dendritjei vesznek körül, melyek befolyásolják a többi neuronból érkező információk felvételét. Egy idegsejt axonjai is elágazódhatnak, és többszörös szinaptikus kapcsolatokat hozhatnak létre. Az információ, üzenetek továbbítása az idegsejteken belül bioelektromos úton történik, de az idegsejtek közötti információátadás kémiai hírvivő anyagok (neurtranszmitterek) által valósul meg a szinapszisokban (Andreasen és Black 1997). A szinapszisban működő neurotranszmitterek definícióját az idegkutatók a következő kritériumok alapján határozták meg:

Az ingerületátvivő anyag a neuronon belül szintetizálódik és a preszinaptikus végződésben tárolódik, hogy az axon által továbbított elektromos ingerület hatására elegendő mennyiségben szabaduljon fel a fogadó neuronra való kellő hatás kifejtése érdekében. Ha kívülről, gyógyszerként juttatjuk be a szervezetbe, megfelelő mennyiségben, azzal a szervezetben természetes módon felszabaduló neurotranszmitter-hatást érhetjük el. A transzmitter anyagnak az inaktiválása, a szinaptikus résből való eltávolítása specifikus mechanizmussal megy végbe (Andreasen és Black 1997).

Ilyenformán, a klasszikus neurotranszmitterek közé sorolhatók a monoaminok (noradrenalin, adrenalin, dopamin, szerotonin), az acetilkolin, aminosavak, mint például a gamma-amino-vajsav (GABA) és a glutaminsav. A klasszikus neurotranszmittereken kívül más neurotranszmitterek is szerepet játszanak a kémiai ingerület-átvitelben, amelyekről még nem egyértelmű, hogy a klasszikus neurotranszmitter kritériumainak megfelelnek-e. Ilyenek az adenokortikotrop hormon (ACTH), az endogén opiátok, és más, a központi idegrendszerben szintetizálódó neuropeptidok. Ezek a peptidok és fehérjék a sejttestben szintetizálódnak a sejtmagban lévő DNS irányításával. A tároló vezikulumok szállítják őket a szinapszisokba, ahol felszabadulnak. Egyesek a klasszikus

neurotranszmitterekhez hasonlóan, míg mások kotranszmitterként működnek (Andreasen és Black 1997). A korábbi egy neuron – egy neurotranszmitter elmélettel szemben úgy tűnik, hogy a legtöbb idegsejtben többféle neurotranszmitter található, egy klasszikus neurotranszmitter legalább egy neuropeptiddel társul. Például a kortikális és limbikus dopaminerg pályákban a kolecisztokinin szerepelhet kotranszmitterként. A peptid kotranszmitterek többnyire valószínűleg inkább moduláló-szabályozó szerepet töltenek be (Andreasen és Black 1997).

Az idegingerület továbbítása a szinapszisban tehát sok lépésből összetevődő folyamat, mely az adott neurotranszmitter prekursorainak (tirozin, triptofán) a sejtbe történő felvételével veszi kezdetét. Ezekből történik meg a neurotranszmitterek szintézise, melyek azután a szinaptikus hólyagocskákban (vezikulumokban) tárolódnak, mely megvédi őket a citoplazmában jelenlévő lebontó enzimek hatásától. A főleg mennyiségben képződő transzmitter lebontásra kerül. Az axonban tovaterjedő akciós potenciál az idegvégződés membránját depolarizálja, aminek következtében a sejtbe kalcium áramlik be és a transzmitter felszabadul, majd a posztzinaptikus membránon elhelyezkedő receptorához diffundálva ott specifikus sejtválaszt hoz létre. A transzmitterek egy része inaktíválódik, lebomlik vagy a preszinaptikus sejtben újrafelvételre kerül (reuptake). Egyes transzmitterek távolabbi sejtekhez is eljuthatnak és azok receptorain is hathatnak nem-szinaptikus transzmisszió útján, illetőleg azokba a sejtekbe is felvevődhetnek. Ezen kívül a felszabadult neurotranszmitter a preszinaptikus membrán receptorain hatva, negatív feed-backkel gátolhatja a további transzmitter-felszabadulást (Vizi és mtsai 2011). A szükséges neurotranszmitter-szint fenntartását tehát számos tényező szabályozza. A rövidtávú szabályozás tulajdonképpen a végtermék gátlásán alapul, például, az elegendő mennyiségű noradrenalin gátolja a tirozin-hidroxiláz enzim működését, és ezáltal saját további szintézisét. Ha azonban a szinapszis aktív és a neurotranszmitter raktárai kiürülnek, akkor a tirozin-hidroxiláz foszforilációját proteinkinázok serkentik a membrán-depolarizáció stimuláló hatására. A preszinaptikus receptorokkal rendelkező neuronoknál - például a noradrenerg neuronok α_2 receptorai esetén - a felszabaduló noradrenalin-mennyiség ezeket aktiválva, negatív visszacsatolással csökkenti a neurotranszmitter-felszabadulást. (Andreasen és Black 1997). A hatását kifejtő transzmitter inaktíválása és a szinaptikus részből való eltüntetése részben gyors enzimatis elbontással, például katekolaminok esetén katekol-oxi-metil-transzferáz (COMT), vagy acetilkolin esetében acetilkolin-észteráz enzim segítségével

megy végbe. Noradrenerg szinapszisokban a felszabadult transzmitter eltüntetése preszinaptikus reuptake vagy távolabbi sejtekbe történő uptake útján is történik (Vizi és mtsai 2011). A neurotransmitter-szintnek ez a finom és bonyolult szabályozása teszi lehetővé az idegsejtek válaszkészségének alkalmazkodását a változó körülményekhez.

Neurotranszmitternek csak a posztzinaptikus receptoron ható anyagot nevezzük, azokat a felszabaduló anyagokat, melyek preszinaptikusan hatva gátolják vagy serkentik saját maguk vagy egy másik transzmitter felszabadulását, modulátoroknak nevezzük. Egy adott neurotranszmitter az előzőekben leírtak alapján egyúttal önmaga modulátora is lehet (Vizi és mtsai 2011). Preszinaptikus gátlás tehát autoreceptorokon keresztül, negatív feedback-kel jöhet létre, de létrejöhet egy másik végkészülékből felszabaduló transzmitter hatására is, heteroreceptorokon keresztül (például a noradrenalin a kolinerg végkészülékeken képes az acetilkolin felszabadulását gátolni). A transzmitter-felszabadulás gátlása transz-szinaptikus moduláció vagy keringő hormonok, esetleg lokálisan felszabaduló mediátorok preszinaptikus receptor-hatása révén is létrejöhet. Előbbi esetben a transzmitter a posztzinaptikus membránból szabadít fel egy modulátort, mely a végkészüléken felszabadulását gátolja. Utóbbi esetben a keringő hormonok vagy lokálisan termelődő anyagok váltanak ki preszinaptikus gátlást (Vizi és mtsai 2011).

A neurotranszmitter útja tehát a felszabadulását követően többféle lehet: inaktiválhatják vagy lebonthatják az interszinaptikus tér enzimei, vagy a preszinaptikus receptorokhoz kötődve elindíthatja saját szintézise gátlását, esetleg visszavétele történhet az eredeti sejtbe, és újból a vezikulumokban tárolódik az ismételt felszabadulásig. Végül átjuthat a szinapszison, és egy posztzinaptikus receptorhoz kötődve üzenetet közvetít egy másik neuron számára. A posztzinaptikus receptor-kötő helyek a sejtmembránba ágyazott hatalmas molekulák, amelyek a specifikus neurotranszmittert nagy szelektivitással ismerik fel. A receptoroknak két nagy csoportja ismert, az egyik a G-proteinhez kapcsolódó (metabotrop), a másik pedig az ionszatorna-típusú (ionotrop) receptor. A metabotrop-típusú receptorok lassúbb üzenetközvetítésre alkalmasak, és elsősorban enzimek aktiválásával működnek (például adenilátcikláz), másodlagos hírvivőkön keresztüli jelfelerősítéssel (ciklikus adenzin-monofoszfát - cAMP). Az ionotrop-típusú receptorok gyors változásokat képesek előidézni az idegingerlékenységben (Andreasen és Black 1997). Metabotrop-típusú – azaz G-protein típusú – receptorok közé tartoznak a különböző dopamin, a szerotonin, az α - és β -adrenerg és a muszkarin-típusú kolinerg receptorok. A különböző dopamin-receptorok (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅) tulajdonképpen a

receptor-membránba ágyazott két hurkuk aminosavsorrendjében térnek el egymástól. Ezen az aminosav-sorrendbeli különbségen alapul a neurotranszmitterek iránti specifitásuk. A GABA-erg, a nikotinerger és több glutaminerger receptor ioncsatorna-típusú (Andreasen és Black 1997).

A metabotrop receptorok egyik alapmechanizmusa, hogy a (monoamin) transzmitter a G-protein-receptorokhoz kapcsolódva a membrán túloldalán fehérje-komplex képződését idézi elő, amely az adenilát-cikláz aktiválása révén az adenzin-trifoszfátot ciklikus adenzin-monofoszfáttá alakítja, amely azután protein-kinázok aktiválása révén elősegíti a kulcsenzimek foszforilációját (Andreasen és Black 1997).

Ezeknek a folyamatoknak azért van jelentőségük, mert a pszichofarmakonok az ismeretfeldolgozás mechanizmusait a sejtek közötti információ-átvitel, azaz a neurotranszmisszió, illetve az ezt követő intracelluláris jelátvitel módosítása révén érik el. A neurotranszmitter-kínálatnak a szinaptikus részben való módosulása növelheti vagy csökkentheti az információ-átvitel valószínűségét. A neurotranszmitter-kínálat befolyásolására a pszichofarmakonoknak különböző lehetőségeik vannak. A neurotranszmitter-szintézist fokozhatjuk ún. előanyagok (prekuzurok) bevitelének útján, például a szerotonin szintézis elősegítése érdekében triptofán adásával vagy a szintézist elősegítő anyagokkal. Ez a módszer azonban önmagában nem tűnik túlságosan hatékonynak, bár egyes vélemények szerint a lítium augmentáló hatása az utóbbi elven működik (Bitter és Rihmer 1986, Tringer 2010).

Fokozhatjuk a neurotranszmitter-kínálatot a neurotranszmitter lebontásának gátlása révén is, amint erre a legjobb példát a monoaminoxidáz-bénítő gyógyszerek jelentik. A negatív visszacsatolós autoreguláció gátlásával is növelhető a neurotranszmitter-kínálat (az α_2 -noradrenerg gátló autoreceptorok gátlásával működik néhány gyógyszer). Végül a neurotranszmitter preszinaptikus visszavételének gátlásával is elérhetjük a neurotranszmitter-szint emelkedését a szinapszisban (reuptake-gátlás). A jelenleg forgalomban lévő antidepresszívumok többsége ezen a mechanizmuson alapul. Az információ-átvitel ezen kívül még megváltoztatható a posztzinaptikus receptorok érzékenységének módosításával, amely fokozódhat vagy csökkenhet (upregulation – downregulation). Például a GABA-receptorok érzékenységét a benzodiazepinek növelik, míg a dopamin-2 (D₂)-receptorok sűrűsége növekedhet tartós antipszichotikus kezelés kapcsán, ami diszkinéziát eredményezhet (Tringer 2010, Bitter és Rihmer 1986). A transzmitter hatásának csökkenését idézhetjük elő posztzinaptikus blokáddal által

(antipszichotikumok D₂ elmélete), vagy a neurotranszmitter-raktárak kiürítésével (a forgalomból kivont, korábban antipszichotikumként is használt reszerpin a dopamin-raktárak kiürítésével érte el a neuroleptikus, antipszichotikus hatást).

A pszichofarmakonok aspecifikus, illetve mellékhatásai abból következnek, hogy jelentős részük kevésbé szelektív, és ennek következtében több neurotranszmitter-rendszerre hatnak. A neurokémiai rendszerek sem fedik át teljesen a megcélzott funkcionális rendszereket, és így ezek a gyógyszerek az azonos neurotranszmitterrel működő, de nem célzott pályákon is kifejtik a hatásukat. Az egyes neurotranszmitterekre ható vegyületek az agyi struktúrákban egyenetlenül, nem célzottan oszlanak el, befolyás alá vonva ily módon a terápiás hatás tekintetében nem kívánatos rendszereket is. Ráadásul a pszichoaktív szerek hatása a vegetatív idegrendszeren keresztül egyéb szervekben is megjelenik. A tartós gyógyszeres kezelés, esetleges szerfüggőség a sejten belüli intracelluláris folyamatokban szintén változást idéz elő: foszforiláció útján a receptorok deszenzitizációja (upregulation), a transzkriptin-faktorok által a génexpresszió megváltozása következhet be. A neuronok a gyógyszer hosszabb távú jelenlétére, vagyis a kémiai környezet megváltozására reagálnak (Tringer 2010).

A pszichofarmakonok fentebb vázolt kémiai hatásain kívül számolnunk kell még pozitív vagy negatív értelemben vett jelentős placebo-effektusokkal, valamint a beteg és az orvos személyiségéből, illetve az orvos-beteg kapcsolatból eredő különböző tényezőkkel, az együttműködés különböző mértékével is (compliance – non compliance) (Tringer 2010).

A neurotranszmitter-működések megismerése, továbbá a specifikus receptorok azonosítása és szerkezetük feltárása fontos kérdés a minél specifikusabb hatású gyógyszerek kialakítása szempontjából.

Összefoglalás

A pszichofarmakonok szempontjából jelenlegi tudásunk alapján a neurokémiai rendszerek a legfontosabbak. Az idegsejtről idegsejtre történő információ-átvitel a szinapszisokban neurotranszmitterek útján történik. A klasszikus neurotranszmitter a sejtbe került előanyagából szintetizálódva hólyagocskákban tárolódik a preszinaptikus végződésben, majd elektromos ingerület hatására ebből felszabadulva kerül a szinaptikus résbe és a posztzinaptikus sejthez jutva arra különleges hatást gyakorol. A transzmitter eltávolítására, inaktiválására specifikus mechanizmus áll fenn (lebontás, reuptake). A

transzmitter preszinaptikus receptorán gátolhatja önmaga további felszabadulását. A klasszikus neurotranszmitterek (dopamin, noradrenalin, szerotonin, acetilkolin, GABA) mellett több neuropeptid is betölt neurotranszmitter- vagy moduláló funkciót, a legtöbb idegsejtben kotranszmitterként működnek a fő klasszikus transzmitter mellett. A pszichofarmakonok a neurotranszmitter-mennyiség megváltoztatásával, főleg a lebontás vagy a visszavétel gátlásával, az autoreguláció gátlásával, a posztzinaptikus receptorok érzékenységének módosításával fejtik ki hatásukat.

Ajánlott irodalom:

Bitter I, Rihmer Z: Gyakorlati pszichofarmakológia. Medicina, 1986.

Vizi E Sz, Szabó Cs, Sperlág B: Bevezetés a vegetatív idegrendszer működésébe. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 99-107, 2011.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010.

3.2 A központi idegrendszer legfontosabb neurotranszmitterei

3.2.1. A dopamin-rendszer

A dopamin (DA) a központi idegrendszer egyik legfontosabb és egyben legkorábban tanulmányozott neurotranszmittere. A katekolaminok közé tartozó vegyület, így a tirozin nevű aminosavból szintetizálódik. A tirozin-hidroxiláz közreműködésével a parkinsonizmus kezelésében is fontos szerepet játszó L-DOPA jön létre, amely egy dekarboxiláz-enzim közvetítésével dopaminná alakul át. A kialakulás másik útja a tirozin dekarboxilálása révén létrejövő tiraminból hidroxiláz-enzim segítségével történik. Az agyban négy olyan alrendszernek is elsődleges neurotranszmittere a dopamin, melyeknek a pszichiátriai és neurológiai betegségek, valamint azok farmakológiai kezelése szempontjából kulcsfontossága van. (Andreasen és Black 1997).

A dopamin-pályák az agytörzs középgyi részének ventrális-tegmentális területéről erednek. A *nigro-striatalis pálya* a substantia nigrából kiindulva a nucleus caudatushoz és a putamenhez húzódik, elsősorban tehát a basalis ganglionok rendszerét érinti. A dopaminerg rostok mintegy kétharmadát-háromnegyedét tartalmazza. Rostjai a mediális előagyi kötegben a noradrenerg és szerotoninerg rostokkal együtt futnak. Ennek a

rendszernek a gátlása a motoros nyugtalansággal járó állapotokban terápiás értékű, ám egyben az antipszichotikus terápiák ún. extrapiramidális mellékhatásainak is okozója. A pálya vége gazdag dopamin-1 (D₁) és dopamin-2 (D₂) receptorokban (Andreasen és Black 1997, Sperlággh és mtsai 2011).

A másik nagy alrendszer, melyet *mezokortiko-limbikus pályának* is szoktak nevezni - illetve mezokortikális és mezolimbikus pályaként elkülöníteni, a prefrontális kortexhez, valamint a temporo-limbikus régióhoz, az amygdalához és a hippocampuszhoz fut a középagyi ventrális tegmentumból. Ezekben a területekben a D₁ receptorok vannak túlsúlyban, és a D₂ receptorok száma alacsonyabb. A nigrostriatális illetve mezolimbikus és mezokortikális pályák hosszúlefutású pályáknak számítanak (Andreasen és Black 1997, Sperlággh és mtsai 2011).

A dopamin-hipotézis a szkizofrénias pszichózisok hátterében a mezolimbikus és a mezokortikális struktúrák hiperfunkcióját feltételezi, és ennek gyógyszeres gátlásával magyarázza a pszichotikus tünetek javulását. A mezolimbikus rendszerben található a jutalmazó struktúrák. A mezolimbikus struktúráknak a tanulási folyamatok szempontjából is kiemelt jelentőségük van, tartós gátlásuk lecsökkenti az új dolgok iránti fogékonyságot, valamint az élmények pozitív érzelmi átélését. A mezokortikális rendszer a frontális kéreg és a fentebb leírt struktúrák közötti összeköttetésekből áll. Ennek gátlása a téveszmék, hallucinációk és egyéb kognitív zavarok csökkentését teszi lehetővé, de a tartós gátlás a kognitív folyamatokat összességében is gátolhatja. Az antipszichotikum csökkentésével kialakuló ún. „szuperszenzitivitás pszichózis” tünetei ennek a rendszernek a gátlás alóli felszabadulásából adódnak (Tringer 2010, Bitter és Rihmer 1986).

Közepes hosszúságú dopaminerg pálya a *tuberoinfundibuláris* pálya, mely a hipotalamusz nucleus arcuatusából indulva a hipofízishez halad. A medulláris paraventriculáris dopaminerg pálya neuronjai a III. és IV. agykamra körül helyezkednek el (Sperlággh és mtsai 2011).

A DA-receptorok többnyire lassú gátlóhatásokat közvetítenek. Alapvetően D₁ illetve D₂ receptorszerű működésre oszthatók. A jelenleg ismert 5 dopamin-receptor közül D₁-típusú a D₁ és a D₅, míg D₂-szerű a D₂, D₃ és D₄ receptor. Valamennyi dopamin-receptor metabotrop-típusú, azaz mindenütt a G-fehérjéhez kötött, és az adenilcikláz stimulálása (D₁-típus) vagy gátlása (D₂) által fejt ki hatását (Neal 2008), ezáltal az intracelluláris jelátvitel mechanizmusait is befolyásolva. A mezolimbikus dopaminerg rendszerben D₁, D₂, D₃ és D₄ receptorok egyaránt előfordulnak, míg a nigrostriatális rendszerben

elsősorban D₁ és D₂ receptorokat találunk, valamint, feltehetően preszinaptikusan, D₃-típusúakat. A prefrontális kéreg posztszinaptikus receptorai elsősorban D₁-típusúak, míg a D₂ és D₃ receptorok preszinaptikusak. Előbbieknek a kognitív funkciókban van jelentős szerepük. (Sperlágh és mtsai 2011).

A szkizofrénia kialakulását leginkább a dopaminerg transzmissió fokozódásával magyarázzák. Korábban a D₂, később döntően a mezolimbiko-kortikális lokalizációjú D₃ és D₄ receptorok sűrűségének és érzékenységének fokozódását feltételezték (Vizi 1998). Mások a szkizofréknél megtalálható alacsonyabb D₁-D₂ aránynak tulajdonítanak nagyobb jelentőséget, amit a D₂ receptorok számbeli növekedése okoz. Egyes vizsgálatok a mezokortikális dopaminerg rendszer fokozott működését mutatták ki stressz esetén is (Vizi 1998). A hagyományos antipszichotikumok specifikus, pszichózis-csökkentő hatását elsősorban a mezokortikális és mezolimbikus rendszer dopaminerg transzmissziójának gátlásával, vagyis a D₂-receptorok gátlásával magyarázták (Neal 2008, Tímár 2011), a D₁-receptort blokkoló hatással sokkal gyengébb összefüggést találtak. Az újabb kutatási eredmények sok szempontból megkérdőjelezték a klasszikus D₂-hipotézist, ugyanis a megismerést és az érzelmeket irányító agyi területeken, így a prefrontális kéregben és a limbikus rendszerben a D₂-receptorok sűrűsége alacsonyabbnak mutatkozik. Másfelől, a mezolimbikus és mezokortikális területek inkább D₁-receptorokban bővelkednek, és sok szerotonin-2 receptort is tartalmaznak (Andreasen és Black 1997), valamint a tradicionális antipszichotikumokkal legalább azonos hatékonyságú atípusos antipszichotikumok szerotonin (5-HT₂) receptorok iránti affinitása a D₂ receptorok irántinál magasabb (Vizi 1998).

Amint ezt már említettük, a centrális dopaminerg transzmisszióknak a nigrostriatális pályán keresztül jelentős szerepe van a mozgáskoordinációban. Funkciózavara az extrapiramidális (bazális ganglionokhoz kötődő) hipokinéziát és hiperkinetikus tüneteket okoz. A jutalmazó és büntető rendszer a mezolimbikus pályákhoz kapcsolódik, melyek az emocionális válaszok, a motiváció és az örömezés kialakulásában is fontos szerepet játszanak. A mezolimbikus dopaminerg pályáknak valószínűleg központi szerepük van jutalmazó-megerősítő működésük által a kábítószer-abuzusokban, valamint az opioid, nikotin, illetve alkoholfüggés kialakulásában. (Sperlágh és mtsai 2011). A tuberoinfundibuláris pálya többek között a prolactin-szekréció stimulálásában és az antipszichotikumok ebből fakadó hormonális mellékhatásaiban (tejelválasztás megindulása, szexuális diszfunkció) kap szerepet.

3.2.2. A noradrenalin-rendszer

Ennek a rendszernek a pályái az agytörzsi hídban elhelyezkedő locus coeruleusból kiindulva - a dopaminerg rendszerrel ellentétben - diffúzan behálózzák az egész agyat. Az idegvégződésből felszabaduló transzmitter valószínűleg nemcsak a szinapszisban hat, hanem, bizonyos távolságon belül, diffúzió útján egyéb célsejtekhez is eljuthat és egyéb noradrenalinra érzékeny, α_1 illetve α_2 receptorokon is hat. Így, bár a katekolaminerg neuronok csak mintegy 0,5 %-át képezik az agy neurontartalmának, mégis jelentősen befolyásolni képesek az idegrendszer működését. Ennek oka többek között, hogy axonjaik sokszorosán elágazódnak, és csak kis részük képez klasszikus szinaptikus kapcsolatot. A noradrenalin (NA) az L-tirozinból képződő dopaminból keletkezik, és transzporter fehérje segítségével jut az idegvégkészülékbe. A preszinaptikus α_2 receptorok izgatásával, negatív feed-back útján saját felszabadulására gátló hatást gyakorol. Elbontását két enzim, a monoaminooxidáz (MAO) és a katekol-oxi-metil-transzferáz (COMT) végzi, a MAO főként a reuptake-ot követően (Sperlagh 2011, Vizi 1998, Neal 2008, Andreasen és Black 1997). A noradrenerg transzmisszióknak a pszichofarmakonok hatása szempontjából legfontosabb szerepe a jutalmazási-büntetési rendszer, valamint a hangulat szabályozásában áll. A jutalmazási rendszer ingerlése szerepet játszhat a gyógyszer-dependenciák kialakulásában, míg a noradrenerg rendszerek csökkent működése a depresszió kialakulásával, az érdeklődés és a motiváció csökkenésével áll összefüggésben (Sperlagh és mtsai 2011).

A noradrenalin mennyiségének növelésére több lehetőség is kínálkozik. A noradrenalin inaktiválásának leghatásosabb mechanizmusa a reuptake, azaz a preszinaptikus neuronba történő visszavétel. A legtöbb antidepresszív szer ezt a folyamatot gátolja (tri- és tetraciklikus szerek, szerotonin- és noradrenalin-reuptake gátlók). A monoamin-transzmissziót befolyásolja az addiktív szerek közül a kokain és az amfetamin is. A monoaminooxidáz enzim bénításával emelik a noradrenalin-szintet a MAO-bénítő antidepresszív szerek. A centrális α_2 autoreceptorok gátlásának van szerepe néhány antidepressziívum (például a mianszerin és mirtazapin) hatásában (Vizi 1998, Sperlagh és mtsai 2011).

3.2.3. A szerotonin-rendszer

A szerotoninerg idegsejtek eloszlása hasonlóan szerteágazó, mint a noradrenerg neuronoké. A szerotoninerg pályák a középagy, az aquaeductus cerebri körül elhelyezkedő raphe-magvából indulnak ki és a központi idegrendszer szinte egész területéhez diffúz módon eljutnak. Számos kortikális és előagyú területre, a basalis ganglionokhoz, a temporo-limbikus struktúrákhoz, a hipotalamuszhoz, sőt az agytörzshöz és a gerincvelő ventrális és dorzális pályáihoz is futnak. A noradrenalin-rendszerhez hasonlóan a szerotonin-rendszer is feltehetően általános szabályozó szerepet tölt be. A szerotonin-rendszer fontos szerepet játszik a depresszió kialakulásában, az antidepresszívumok többsége a szerotonin-rendszerre, illetve arra is hat (triciklikus vagy szerotonin-reuptake gátló antidepresszívumok) (Andreasen és Black 1997, Vizi 1998, Sperlág és mtsai 2011).

A szerotonin (5-HT) szintézise, raktározása, felszabadulása, valamint inaktiválása a szinaptikus részből aktív transzport-mechanizmussal történő visszavétellel, a katekolaminokéhoz hasonlóan történik. Lebontásában szintén a MAO-enzim, főként annak A-változata játszik döntő szerepet. A szerotonin végső metabolitja, mely a vesén át ürül ki, az 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA). A szerotonin-receptoroknak napjainkra már többféle altípusa ismeretes, génszerkezeti különbségek alapján hét receptor-csoportot, de ezeken belül is még számos altípust különítenek el. Az 1-es, 2-es és a 4-es valamint 7-es receptorok működése G-proteinhez kötött, míg a 3-as receptor ligandfüggő kationcsatorna. A szerotonin-rendszert befolyásoló gyógyszerek hatékonysága alapján nyilvánvaló, hogy a szerotonin számos különféle központi idegrendszeri működésben szerepet kap, de a különböző receptor-csoportok jelentősége és szerepe egyelőre nem teljesen ismert. A szerotonerg transzmisszió szerepe van a szorongás csökkentésében, az 5-HT_{1A} parciális agonistáinak (buspiron) és az 5-HT₂ és 5-HT₃ antagonistáknak anxiolitikus hatásuk van. A szerotonin-rendszernek jelentősége van a pszichotikus, hallucinátoros állapotok kialakulásában is, több hallucinogén anyag (LSD, meszkalin, pszilocibin, néhány amfetamin-származék) hatása ezen a rendszeren keresztül érvényesül. Egyes (atípusos) antipszichotikumok hatékonyságában viszont valószínűleg lényeges szerepe van a szerotonin-receptorok gátlásának (Sperlág és mtsai 2011).

A különféle szerotonin-receptorok számos vegetatív működésben szerepet játszanak, így a táplálékfelvétel, a szexuális viselkedés, testhőmérséklet, neuroendokrin funkciók, stb.

szabályozásában. Pszichofarmakológiai szempontból, számunkra a legfontosabb a hangulati-érzelmi életben játszott szerepük, az antidepresszív hatás. A legtöbb antidepressívum (triciklikusok, SSRI-készítmények) a szerotonin-visszavétel, a szerotonin-transzporter gátlása által hat, emelve a szinapszisban a szerotonin mennyiségét. A korábban említett mianserin a preszinaptikus 5-HT₂ autoreceptorok gátlásával segíti elő a szerotonin mennyiségének növekedését (Sperlagh és mtsai 2011, Vizi 1998). A szerotonin-rendszer diszfunkciója az agresszivitással, impulzivitással és az öngyilkossággal, elsősorban az erőszakos jellegű öngyilkossági készlettel is kapcsolatot mutat (Sperlagh és mtsai 2011). Ilyen jellegű öngyilkosságot elkövetett depressziós betegek agyában poszt mortem vizsgálatban az 5-HT₂-receptorok magasabb szintjét észlelték. Ugyanakkor fenntartó antidepresszív vagy lítium-kezelés hatására az 5HT₂-receptorok számának csökkenését figyelték meg (Vizi 1998). Egyes vizsgálatok szerint szerotonin-deficit, elsősorban az 5-HT_{1A}-receptorokra vonatkozóan, Alzheimer-korban is kimutatható az agykéreg lebenyeiben.

Fentiek alapján a szerotonin-rendszernek fontos szerepe van a depressziók kialakulásában. A depresszióknak tehát van szerotonin-hipotézise is, mely az antidepresszív szerek egy része hatásának a magyarázatában fontos szerepet kap. Ugyanakkor, mai tudásunk szerint, szakítanunk kell az *egy betegség – egy neurotranszmitter* elképzeléssel. A primer depressziók szerotonin-elmélete napjainkban nem annyira a szerotonin abszolút mennyiségére fókuszál, sokkal inkább a szerotoninnak egyéb transzmitterekhez (noradrenalin, acetilkolin) való megváltozott arányát, valamint az egészséges állapotra jellemző egyensúly felborulását állítja a figyelem középpontjába (Vizi 1998).

3.2.4. A kolinerg rendszer

A kolinerg rendszer is viszonylag körülhatároltan helyezkedik el az agyban. Ingerületátvivő anyaga az acetilkolin (ACh). Egyik fő pályarendszere a basalis ganglionok területén található nucleus basalis Meynerti-ből kiindulva hálózta be az agykérget. Egy másik kolinerg csoport az átlós Broca-mezőt és septalis magot köti össze a hippocampusszal és a gyrus cingulival. Fontos csoportot alkotnak az anatómiailag a basalis ganglionok területén elhelyezkedő interneuronok is (Andreasen és Black 1997).

A felszabaduló acetilkolin hatását a metabotrop-típusú muszkarin és az ionotrop-típusú nikotin-receptorokon fejti ki. A központi idegrendszerben kevés bizonyíték van a nikotin-receptorok szinaptikus transzmissziót betöltő szerepére vonatkozóan. A preszinaptikusan elhelyezkedő nikotin-receptorok izgatása viszont a monoaminerg, glutamáterg, gabaerg, kolinerg és más rendszerekben modulálja, fokozza a transzmitter-felszabadulást. A nikotin-receptoroknak fontos szerepet tulajdonítanak az axon-növekedés szabályozásában és a szinaptikus plaszticitás kialakításában (Sperlagh és mtsai 2011). Lényeges, hogy a nikotin-receptorok által történik a figyelem, az éberségi szint kialakítása, a tanulás, memória és egyéb kognitív folyamatok szabályozása (Vizi 1998). A muszkarin-típusú receptorokat öt alcsoportba soroljuk, az azokat kódoló géneknek megfelelően.

Úgy tűnik, hogy a kolinerg-adrenerg egyensúlynak kolinerg irányba történő elmozdulása depressziót okozhat, míg a relatív noradrenalin-túlsúly mániás állapot kialakulását idézheti elő (Vizi 1998). Az Alzheimer-kór egyik jellemzője a kolinerg-deficit, az agykéregbe és a hippocampusba vezető pályák károsodnak, és a muszkarin-típusú receptorok gátlása memória-gyengülést eredményez (Andreasen és Black 1997). A basalis ganglionokban a dopamin és az acetilkolin valószínűleg egymással ellentétes módon szabályozza a motoros aktivitást, és hatásuk a pszichózis szempontjából is ellentétes jellegű a mezolimbikus és kortikális területeken (Andreasen és Black 1997). Az agyi muszkarinos kolinerg receptorok többnyire excitátoros ingerületet továbbítanak, egyes (M₂) receptoroknak a lassú gátlás továbbításában lehet szerepük. Az agyi kolinerg transzmisszió a kognitív funkciók közül különösen a rövidtávú memória fenntartásában kap fontos szerepet (Sperlagh és mtsai 2011). Alzheimer-kórban a kolineszteráz-gátló gyógyszerekkel ezen a ponton próbálunk beavatkozni. A centrális kolinerg receptorok erős gátlása zavart tudatállapotot, delíriumot okozhat, amint ezt az antipszichotikumok és antidepresszívumok antikolinerg mellékhatásai esetében gyakorta látjuk a klinikumban.

3.2.5. A GABA-rendszer

A GABA (gamma-amino-vajsav) aminosav-neurotranszmitter, a központi idegrendszer fő gátló transzmittere. Az agykéregben és a limbikus rendszerben döntően lokális, rövid interneuronokban található, míg hosszabb lefutású rostokat a kisagyban, a striatumban és a hippocampusban találtak. Glutamátból szintetizálódik dekarboxiláz enzim hatására, és a tároló vezikulákból felszabadulva kerül a szinapszisba. Lebontásában a GABA-transzamináz játszik szerepet. A GABA-hatás felfüggesztésében legfontosabb szerepe a

szinapszisból történő diffúzióknak és a reuptake-folyamatoknak van (Sperlágh és mtsai 2011).

Jelenleg háromféle GABA-receptor ismert. A GABA_A és a GABA_C ionotrop-típusú receptor, a GABA_B pedig metabotrop-típusú, G-fehérje-függő receptor. A GABA_A receptoron a GABA bekötődése a neuronokat a sejtmembrán kloridion (Cl⁻)-vezetőképességének fokozásával (a kloridion-csatorna megnyitásával) hiperpolarizálja, és a nyugalmi membránpotenciált a Cl⁻-egyensúlyi potenciálja közelében állítja be (Neal 2008, Sperlágh és mtsai 2011), csökkentve ezáltal annak az esélyét, hogy más serkentő impulzusok az akciós potenciál kialakításához szükséges küszöböt elérjék. A GABA_A komplex receptor, amely több modulátoros, alloszterikus kötőhelyet tartalmaz. Ezek között szerepel a pszichofarmakológiai kezelések szempontjából releváns benzodiazepin- és barbiturát-kötőhely, melyeken az említett gyógyszerek agonista hatást fejtenek ki.

A GABA-receptornak ötféle alegysége és azoknak számos izoformája ismert. Ezek jelentősége számunkra abban áll, hogy különböző gyógyszerek az egyes benzodiazepin-kötőhelyekhez való relatív affinitásbeli különbségük alapján eltérő hatásokat mutatnak. Ennek megfelelően különböznek például az anxiolitikus és szedato-hipnotikus, valamint görcsgátló, izomrelaxáns és amnesztikus hatásuk tekintetében (Sperlágh és mtsai 2011). Hasonló gátló hatású aminosav-transzmitter a glicin is, mely azonban a gerincagyban és az agytörzsben fejt ki a hatását a GABA-receptorokhoz hasonló glicin-receptorokon.

3.2.6. A glutamát-rendszer

A glutaminsav és az aszparaginsav az excitációs neurotranszmitterek közé tartoznak, az általuk ingerelhető receptorokat együttesen glutamát-receptoroknak nevezzük. A glutaminsav számos különböző típusú aminosav-receptor aktiválásával gyakorlatilag valamennyi centrális neuront képes stimulálni. Egyes becslések szerint a központi idegrendszer összes szinapszisának körülbelül 50 %-a és az excitátoros szinapszisoknak mintegy 90 %-a működik glutamáttal (Sperlágh és mtsai 2011, Neal 2008). A glutamát-receptoroknak különböző receptor-családjai ismeretesek, így az ionotrop receptorok között az NMDA-receptorok (N-metil-D-aspartát) és az AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolo-propionsav), illetve KAIN-sav iránt érzékeny nem NMDA-receptorok (Sperlágh és mtsai 2011). A G-fehérjékhez kötött metabotrop-receptorok több altípusa ugyancsak megtalálható a glutamát-receptorok között. Évekkel ezelőtt megfigyelték,

hogy a glutamát potenciális idegméreg is, nagy mennyiségben kifejezett izgalmi állapotot okoz. Közvetett szerepe lehet ily módon pszichózisokban vagy a Huntington-choreában. A phencyclidin (PCP) gátolja az NMDA-receptorokat aktiváló hatásokat, feltehetően az aktivált kation-csatorna gátlásával. A PCP-mérgezés pszichotikus állapotot okoz, visszahúzódás, stupor, dezorganizált gondolkodás és hallucinációk tüneteivel. (Andreasen és Black 1997).

Egyelőre tisztázatlan kérdés, de feltételezhető, hogy a glutamát-transzmisszióknak az NMDA-receptorokon keresztül szerepe van a tanulási és emlékezeti folyamatok szervezésében, valamint a neurodegeneratív folyamatokban például Alzheimer-kór, Parkinson-kór, AIDS-dementia és Huntington-kór esetében, hogy csak a pszichiátriai tünetekkel is járó betegségeket említsük (Sperlágh és mtsai 2011, Vizi 1998). Emellett, a glutamát-transzmisszióknak szerepe lehet a centrális görcsök, epilepszia kialakulásában, míg az NMDA-receptor-antagonisták görcsgátló hatásúnak tűnnek – állatkísérletek alapján (Sperlágh 2011). Az antiepileptikumként és hangulatstabilizátorként is alkalmazott lamotriginről is az a feltevés, hogy legalábbis részben a preszinaptikus glutaminsav-felszabadulás csökkentése útján fejt ki hatását (Neal 2008).

3.2.7. Egyéb neuromodulátor és transzmitter anyagok

Meg kell említenünk ezek között a hisztamint, melynek centrális neurotransmitter-szerepe kérdéses. Hisztamin-tartalmú neuronok a hipotalamuszban találhatóak, ahonnan rostjaik a középgy és a kéreg felé futnak. A hisztamin-receptorok között H_1 , H_2 , H_3 receptorok azonosíthatók. A H_1 receptorok excitátoros stimulusokat közvetítenek, gátlásuk szedációt, álmoságérzést okozhat. A H_2 receptorok inkább gátló hatásúak, míg a preszinaptikus H_3 receptorok a hisztamin és egyéb neurotransmitterek felszabadulását gátolják (Sperlágh és mtsai 2011).

A neuropeptidok képezik a feltételezett centrális neurotransmitterek legnépesebb csoportját. Funkcióikról viszonylag keveset tudunk. Az endogén opioid peptidoknak, az enkephalinoknak és a P-anyagnak valószínűleg a fájdalom-érző pályák befolyásolásában van fontos szerepük (Neal 2008).

Összefoglalás

A dopamin-(DA)-pályák a központi idegrendszer egyik legfontosabb pályarendszerét képezik. 3-4 jelentős DA-pályát különböztetünk meg, a mesokortikális – mesolimbikus, a nigrostriatális és a tubero-infundibuláris pályákat. Az első kettőt tartják felelősnek az antipszichotikumok antipszichotikus specifikus hatásaiért, míg a másik kettő az „extrapyramidális” és hormonális mellékhatások kialakulásában játszik szerepet. Úgy tűnik, hogy mivel a specifikus hatásért felelős pályákban a D₂ receptorok száma alacsonyabb, az antipszichotikumok hatásmechanizmusa bonyolultabb, a klasszikus DA-elmélet korrekcióra, további kiegészítésre szorul.

Az agytörzsi hídban elhelyezkedő locus coeruleusból induló noradrenerg pályák - ellentétben a dopaminerg rendszerrel - diffúzan behálózzák az egész agyat. Az idegvégződésből felszabaduló transzmitter valószínűleg nemcsak a szinapszisban hat, hanem, bizonyos távolságon belül, diffúzió útján egyéb célsejtekhez is eljuthat. Lebontását a COMT és MAO enzimek végzik. Legfontosabb szerepe a jutalmazási-büntetési rendszer, valamint a hangulat szabályozásában áll. Gyógyszeres befolyásolásának lehetőségét a MAO-enzim bénítása, a reuptake-gátlás és az α_2 autoreceptorok gátlása képezi.

A szerotoninerg idegsejtek eloszlása hasonló a noradrenerg neuronokéhoz. A szerotoninerg pályák a középagy aqueductus cerebri körül elhelyezkedő raphe-magvakból indulnak ki és a központi idegrendszer számos területéhez haladnak. Számos, mára már legalább 7 szerotonin-receptor ismert. A szerotoninnak szerepe van a depresszió kialakulásában, az antidepresszív szerek többsége a szerotonin-szintet (is) emeli különböző mechanizmusokkal, főként a visszavétel gátlása útján. A szerotonin szerepet játszik a szorongás és az agresszió, impulzivitás, valamint számos vegetatív működés szabályozásában, továbbá a paranoid hallucinátoros állapotok kialakulásában. A különböző kórképeknél valószínűleg inkább a szerotoninnak egyéb transzmitterekhez (noradrenalin, acetilkolin) való megváltozott arányát, valamint az egészséges állapotra jellemző egyensúly felborulását kell a figyelem középpontjába állítanunk.

A kolinerg rendszer, a dopaminerg rendszerhez hasonlóan, szintén viszonylag körülhatároltabban helyezkedik el az agyban. Ingerületátvivő anyaga az acetilkolin (ACh). Az acetilkolin hatását a metabotrop-típusú muszkarin- és az ionotrop-típusú nikotin-receptorokon fejti ki. A nikotin-receptorokon keresztül valósul meg a figyelem,

az éberségi szint kialakítása, a tanulás, memória és egyéb kognitív folyamatok szabályozása. Az agyi kolinerg transzmisszió a kognitív funkciók közül különösen a rövidtávú memória megtartásában kap fontos szerepet. Erős centrális kolinerg receptor-gátlás zavart tudatállapotot, delíriumot válthat ki.

A GABA a központi idegrendszer fő gátló transzmittere. Többféle GABA receptor létezik, a GABA_A több modulátor- illetve kötőhelyet tartalmaz, ezek közül legfontosabb pszichofarmakológiai szempontból a benzodiazepin- és a barbiturát-kötőhely, melyeken az említett gyógyszerek agonista hatást fejtenek ki.

A glutamát rendszer a központi idegrendszer excitációs szinapszisainak túlnyomó részét képezi. NMDA típusú receptorainak szerepük lehet a tanulási és emlékezeti folyamatok szervezésében és több neurodegeneratív betegségben, valamint az epilepsziás rohamokban.

A hisztamin-receptorok közül a H₁ gátlása szedációt eredményez. A neuropeptidok a centrális neurotranszmitterek legnépesebb csoportja. Szerepükről egyelőre keveset tudunk, feltehetően leginkább különböző pályákon kotranszmitterként vagy modulátorként működnek.

Ajánlott irodalom:

Andreasen N C, Black D W: Mentális betegségek neurobiológiája. In: Andreasen N C, Black D W: Bevezetés a pszichiátriába. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 139-189, 1997.

Sperlágh B, Vizi E Sz, Tímár J, Kiss J, Zelles T: Bevezetés a pszichotrop szerek farmakológiájába. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 347-363, 2011.

Vizi E Sz: Neurokémia a pszichiátriában. In: In: Füredi F, Buda B, Németh A, Tariska P: A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, 33-42, 1998.

Vizi E Sz, Szabó Cs, Sperlágh B: Bevezetés a vegetatív idegrendszer működésébe. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 99-107, 2011.

eal M J: Új, rövid farmakológia. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2008.

4. Antipszichotikumok

Az antipszichotikus hatású vegyületek a II. világháborút követően elinduló pszichofarmakológia elsőként tanulmányozott vegyületei közé tartoznak. Az 1952-es évet szokták a pszichofarmakológia tulajdonképpeni kezdőpontjának tekinteni, amikor is Delay és Denicker klinikai vizsgálatai a klórpromazin adagolásával elért tartós terápiás eredményt igazoltak mániás és szkizofrén betegeknél (Bitter és Rihmer 1986). Ők javasolták az akkor ismert két vegyületcsoport, a fenotiazinok és a rezerpin elnevezésére a neuroleptikum kifejezést, annak alapján, hogy ezek a vegyületek már alacsony dózisban is megfékeztek a betegek nyugtalanságát. A kezelés hatására a betegek zavartsága, pszichotikus tünetei, hallucinációi, téveszméi csökkentek vagy megszűntek. Nagyobb dózisban indifferens magatartást és érdeklődéscsökkenést okoztak, de - a minor tranquillánsokkal ellentétben - szedato-hipnotikus hatást, narkózist még nagyobb adagok alkalmazása esetén sem. Régebben ezt a gyógyszercsoportot, a szedato-hipnotikus hatású minor tranquillánsokkal szemben major tranquillánsoknak is nevezték. A neuroleptikum kifejezés elsősorban főként a szerek neurológiai hatásaira utalt, miszerint extrapiramidális és diencephalikus szindrómát, pszichomotoros apátiát okoztak, állatkísérletekben pedig jellegzetes immobilis állapotot, katalépsziát váltottak ki (Bitter és Rihmer 1986, Tímár 2011). Az 50-es, 60-as években felfedezett neuroleptikumok kapcsán az extrapiramidális mellékhatásokat egyenesen szükségesnek tartották az antipszichotikus hatás kifejlődéséhez, jóllehet Haase már az 50-es években megfogalmazta, hogy az antipszichotikus hatást a durva extrapiramidális tünetek nélkül is el lehet érni. Ő az ún. finom motoros tüneteket, melyek az írásban megjelenő extrapiramidális hipokinezést jelentik, tartotta szükségesnek a neuroleptikus hatás eléréséhez (Haase 1982, idézi: Bitter és Rihmer 1986).

Ennek alapján határozták meg az akkor forgalomban lévő neuroleptikumok ún. neuroleptikus küszöbét, vagyis minden egyes gyógyszerre vonatkoztatva azt a minimális mennyiséget, amellyel az írásban ezt a hipokinezist el lehetett érni (Haase és Janssen 1965, idézi Bitter 1986). Ezt a küszöböt tartották ugyanis az antipszichotikus hatás küszöbértékének is. Ezen, ún. neuroleptikus küszöb alapján alakították ki az egyes gyógyszerek neuroleptikus potenciálját, melynek alapján ki lehetett fejezni a különböző gyógyszerek klórpromazinhoz viszonyított hatáserősségét (Bitter és Rihmer 1986). Vagyis a gyógyszerek neuroleptikus potenciáljának egysége a klórpromazin (Hibernal) lett.

A 80-as évektől kezdődően a molekuláris biológiai és a képalkotó radiológiai eljárások fejlődése lehetővé tette az egyes receptorok altípusainak farmakológiai azonosítását, illetve az egyes altípusokra szelektívebben ható gyógyszerek kifejlesztését. Így a korábbi klinikai tapasztalatokon alapuló kutatást szisztematikusabb, tudományos bizonyítékokon alapuló gyógyszerkutatás váltotta fel. Ezek hatására nemcsak az egyes receptorokra szelektívebben ható gyógyszereket lehetett előállítani, hanem az antipszichotikus hatást is el lehetett különíteni a neuroleptikus hatásoktól.

4.1. Az antipszichotikumok csoportosítása klinikai jellemzőik alapján: első és második generációs szerek

Az antipszichotikumként ható vegyületek között kémiaailag eltérő szerkezetek találhatók, melyeket két nagy csoportba oszthatunk.

Az első csoportba a korábban neuroleptikumnak nevezett, ma inkább antipszichotikumként számon tartott, ún. *típusos* (klasszikus, tradicionális) gyógyszerek tartoznak, melyek döntően a dopaminerg-transzmisszió gátlásán keresztül (elsősorban D₂-blokádd) fejtik ki hatásukat.

A másik csoportot az újabb, *atípusos* gyógyszerek alkotják, melyekkel kapcsolatosan a neuroleptikum elnevezés kevésbé helytálló, hiszen jóval kevesebb extrapiramidális mellékhatással rendelkeznek. A D₂ receptorra kifejtett kisebb aktivitás mellett egyéb dopaminerg receptorokhoz is kötődnek, hatásuk a mesolimbicus rendszerben erősebb, mint a többi dopamin-pályán, továbbá szerotonin-antagonista hatásuk a D₂ antagonistá hatásnál kifejezettebb (Tímár 2011).

A szerotonin/dopamin receptorokra való hatás aránya az atípusos antipszichotikumoknál jóval magasabb, mint a hagyományos antipszichotikumok esetében. Tekintettel arra, hogy jelen ismereteink alapján az antipszichotikus hatás elkülöníthetőnek tűnik a neuroleptikus hatástól, szívesebben alkalmazzuk ezeket a gyógyszereket az antipszichotikum elnevezéssel. A típusos illetve atípusos antipszichotikumokat szokták első és második generációs antipszichotikumoknak is nevezni. Az antipszichotikus hatású vegyületeket elsősorban a szkizofrénia kezelésének kutatása eredményezte. A szkizofrénia neurokémiai hátterében az első hipotézis a dopamin-hipotézis volt, melyet az első dopamin-antagonista antipszichotikumok klinikai hatékonysága alaposított meg. Ezt a hipotézist több kísérleti adat megerősítette (például a levodopa vagy a dopamin

felszabadulását elősegítő amfetamin pszichotikus tüneteket kialakító, illetve azokat súlyosbító hatása). A dopamin-hipotézist támogatják a pozitron-emissziós tomográfia és az elhunytak agyából vett szövettani vizsgálatok eredményei is, melyek szkizofrén betegek illetve elhunytak agyában a dopamin- receptorok számának növekedését mutatták ki (Tímár 2011). Ugyanakkor tapasztalati tény, hogy a klasszikus dopamin-receptorokon ható antipszichotikumok a szkizofréniának csupán produktív, pozitív tüneteit javították, a negatív tünetekre nem voltak hatással, sőt inkább rontották azokat. Ennek alapján rendszerezte Crow a szkizofrénia korábban is ismert pozitív és negatív tüneteit I. illetve II. típusú szkizofrén szindrómába (Crow 1982 - idézi Bitter és Rihmer 1986). Eszerint az I-es típusú, dopamin-szenzitív szindrómát, melyet a szkizofrénia pozitív tünetei (téveszmék, hallucinációk, bizarr gondolkodás) jellemeznek, a dopamin-rendszer túlműködése okozza, és ez a szindróma a tradicionális antipszichotikumokra jól reagál. A II-es típusú, valószínűleg sejtkárosodás vagy újabb adatok szerint a kortikális és hippocampális dopamin-aktivitás csökkenése (Tímár 2011) által okozott, dopamin-inszenzitív szindrómát a szkizofrénia negatív tünetei (indítékszegénység, affektív elsivárosodás, a beszéd és a gondolkodás elszegényedése, apátia) jellemzik. Ezt a szindrómát a klasszikus antipszichotikumok nem javítják (Bitter és Rihmer 1996). Crow hipotézise szerint a II-es típusú szkizofrén szindróma legvalószínűbben a sejtkárosodás következtében kialakult strukturális változásokkal, a korábban szisztémásnak tartott szkizofréniák neurodegeneratív folyamataival és azok következményeivel függ össze. Ennek ellentmond azonban többek között, hogy az újabb, atípusos antipszichotikumok a negatív tüneteket is képesek valamelyest pozitív irányban befolyásolni, javítani.

Amint azt már említettük, részben a hallucinogén hatású, szerotonin-rendszerre ható kábítószeresek, részben az 5-HT₂ gátlóhatást is mutató atípusos antipszichotikumok a szerotonin-rendszer szerepét is alátámasztják a szkizofréniákban és egyéb pszichotikus állapotokban. Egyes NMDA-receptor-blokkoló kábítószeresek (phencyclidin) hatása, valamint elhunyt szkizofrén betegek agyában a glutamát-receptorok agyi koncentrációjának csökkenése a glutamát-rendszer szerepét vetik fel. Ezeknek az eredményeknek az alapján vetődik fel a szkizofréniát „regulációs zavarként” értelmező modell, mely a dopamin mellett a szerotonin, glutamát, GABA, stb., vagyis több transzmitter vagy neuromodulátor egyensúlyának a megbomlását feltételezi (Tímár 2011).

Az egyes antipszichotikumok különböző affinitással bár, de kötődnek egyéb receptorokhoz is (ld. lentebb), a nigrostriatalis és tuberoinfundibuláris pályákon kifejtett dopaminerg (D₂) hatás, valamint az egyéb receptorokon kifejtett hatás elsősorban a mellékhatások kialakításában játszik szerepet (ld. lentebb).

Az antipszichotikumokat többféleképpen szokták csoportosítani, ezek közül az egyik a már említett típusos és atípusos, azaz *első generációs* illetve *második generációs* antipszichotikumok. Az elsőgenerációs antipszichotikumok, mint említettem, többnyire kellőképpen befolyásolják a szkizofrénia pozitív tüneteit, nem hatékonyak azonban az affektív elsivárosodás, teljesítménycsökkenés, motivációcsökkenés tüneteivel, azaz a negatív tünetekkel szemben. Továbbá, a betegek mintegy 25-30 %-a a terápia során nem javul megfelelő mértékben, és többségüknél jelentős extrapiramidális mellékhatások mutatkoznak (Tímár 2011). A második generációs, atípusos szerek mind a pozitív, mind pedig a negatív tünetekkel szemben hatékonyak bizonyulnak, azaz javíthatják a pszichotikus betegek kognitív funkcióit, affektív igénybevehetőségét, motivációit, ezáltal növelve a szociális funkciókat. Az extrapiramidális tünetek megjelenésének kockázata alkalmazásuk esetén jelentősen alacsonyabb, és sokszor a hagyományos szerekre rezisztens esetekben is hatékonyak. Atípusos hatásuk hátterében részben a már említett, kevert szerotoninerg-dopaminerg hatás áll, vagyis, hogy szerotonin-antagonista hatékonyságuk kifejezettebb vagy legalábbis megegyező D₂-antagonista tulajdonságukkal. Emellett a D₂, D₃ receptorokon szelektív antagonista hatás, azaz receptor-gátlás mutatkozhat, mely az auto-inhibíció csökkentésével növelheti a prefrontális területeken a dopamin-kiáramlást (Tímár 2011). Ez lehet a negatív tünetekre való jobb hatékonyság magyarázata. Egyes vegyületek, például az aripiprazol a D₂-receptoron parciális agonista hatást mutatnak, azaz a hatásuk a transzmisszió aktivitásától függ. Hiperaktivitás esetén antagonistaként, míg hipoaktivitásnál agonistaként működhetnek (Tímár 2011). Emellett, nemcsak hogy kisebb az affinitásuk a D₂-receptorhoz, hanem a receptorról történő disszociációjuk is lényegesen gyorsabb a klasszikus szerekénél (Tímár 2011). Szóba jön továbbá, egyes kísérletek szerint, hogy kifejezettebb a hatásuk a mezolimbikus rendszerben, mint a többi dopaminerg pályán, ami megmagyarázná a csekélyebb mértékű dopamin-mellékhatásokat (Tímár 2011).

Az antipszichotikumokat hagyományosan *neuroleptikus potenciáljuk* alapján szokták csoportosítani. Ennek megfelelően kis-, közepes és nagy potenciálú szerekről beszélhetünk. A nagy potenciálú szerek kisebb dózisban alkalmazva fejtik ki optimális

antipszichotikus hatásukat, mint a másik két csoportbeli szerek. Így például bizonyos haloperidol-mennyiség hatása 50-szeres klórpromazinéval azonos. Természetesen a nagy potenciálú szer adása nem feltétlenül jelent nagyobb antipszichotikus hatást, hiszen ekvivalens dózisban adva a különböző gyógyszerek antipszichotikus hatása azonos.

4.2. Az antipszichotikumok csoportosítása kémiai szerkezetük alapján

Mind az első, mind a második generációs antipszichotikumok csoportosíthatók kémiai szerkezetük alapján is. A klasszikus neuroleptikumok eszerint három fő csoportba sorolhatók: fenotiazinok, tioxantének és butirofenonok.

Fenotiazinok: Az ebbe a csoportba tartozó molekulák a D₂ receptor mellett a D₁ receptorhoz, valamint a D₂-szerű csoport többi tagjához is nagy affinitással kötődnek. További alcsoportok képezhetők aszerint, hogy a triciklikus gyűrűhöz milyen oldallánc kapcsolódik. Eszerint dimetilamin-, piperidin- és piperazinszármazékok különböztethetők meg (Tímár 2011, Tringer 2010).

A dimetilamin-származékok közé tartozik a klórpromazin (Hibernal) és a levomepromazin (Tisercin). Ezek közepes vagy kis hatékonyságú vegyületek, jelentős α_1 -gátló, antihisztamin és antikolinerg hatásuk van és az 5-HT₂ receptorokhoz is kötődnek. Szedatív és vérnyomáscsökkentő hatásuk kifejezett (Tímár 2011).

A piperidin-származékok ugyancsak kis potenciálú antipszichotikumok, feltehetően erős antikolinerg hatásuk miatt kevésbé okoznak extrapiramidális tüneteket. Idetartozik például a thioridazin (Melleril) és a pipotiazin (Piportil) (Tímár 2011).

Fentiekkel ellentétben a piperazin-származékok - például a flufenazin (Moditen depo) – nagy potenciálú antipszichotikumok, melyeknek szedatív, antikolinerg és hipotenzív hatása csekélyebb, viszont az extrapiramidális mellékhatásuk kifejezettebb (Tímár 2011).

Tioxantének: A tioxanténekben belül a fenotiazinokéhoz hasonló oldalláncok különböztethetők meg. A dimetil-oldalláncos chlorprothixen (Truxal) gyenge antipszichotikus potenciállal bír, míg a piperazin-oldalláncos zuclopenthixol (Cisordinol) és flupentixol (Fluanxol) nagyobb antipszichotikus hatékonyságú vegyület (Tímár 2011).

Butirofenonok: A butirofenonok legismertebb képviselője a Haloperidol, amely nagy hatékonyságú antipszichotikum, de jelentős extrapiramidális kockázattal a D₂ receptorokhoz tartozó erős szelektív kötődése miatt (Tímár 2011, Bartkó 2009).

A második generációs antipszichotikumok kémiaiailag a dibenzepinek és egyéb triciklikus vegyületek (1. csoport), a benzamidok (2. csoport) és az egyéb heterociklikus (3. csoport) vegyületek csoportjába tartoznak. Az első csoportba tartozik a clozapin és az olanzapin, valamint a quetiapin, a másodikba a sulpirid, amisulpirid és a tiaprid, míg a harmadikba a risperidon, paliperidon, ziprasidon és sertindol (Tímár 2011).

4.3. Az antipszichotikumok farmakokinetikája

Az antipszichotikumok zsírolédkony vegyületek, ezért orálisan és parenterálisan is jól adagolhatók. Per os adagolásuk esetén, jó felszívódásuk ellenére, hozzáférhetőségüket a máj *first pass*-effektusa csökkenti. Ennélfogva a bevitt gyógyszer mennyiségnek csupán 25-65 %-a válik a szervezet számára hozzáférhetővé. Legtöbbjük nagyon erősen kötődik plazmafehérjékhez és szöveti fehérjékhez, gyorsan eloszlanak és lassan eliminálódnak. Eliminációs felezési idejük általában 20-40 óra között van, így a hatásuk 20-24 órán át fennmaradhat (Tímár 2011). Az atípusos benzamidok és a risperidon fehérje-kötődése viszonylag alacsony, felezési idejük rövidebb. A risperidonnak ugyanakkor aktív metabolitja van, melynek felezési ideje lassú (Tímár 2011). Legtöbbjük a májban, elsősorban mikroszomális oxidáció, majd ezt követő, többnyire glukuronsavas konjugáció útján metabolizálódik (Fazekas és Martényi 1996, Tímár 2011). A metabolitok többsége inaktív, vízóldékony vegyület, mely nagyrészt a vesén keresztül ürül ki, kisebb mértékben pedig az epével választódik ki. A placentán keresztül az antipszichotikumok bejutnak a méhbe és a magzatba, illetve az anyatejjel a csecsemő szervezetébe (Tímár 2011).

4.4. Az antipszichotikumok leggyakoribb mellékhatásai

Az antipszichotikumok legtöbb mellékhatása azzal függ össze, hogy a dopamin-pályák közül nemcsak a megcélzott mezo-kortiko-limbikus pályákon fejtik ki hatásukat, hanem más területek dopaminreceptorain is. Ezen kívül pedig nem szelektívek, α_1 , kolinerg és hisztamin- stb.receptorokon is hatnak. Az ún. nagy potenciálú szereknek elsősorban

extrapiramidális mellékhatásaik vannak, erős D₂-receptor antagonist hatásuk miatt, míg a kis potenciálú szerek mellékhatás-profilja inkább más pályarendszerekkel kapcsolatos.

Az extrapiramidális tünetek főleg a klasszikus antipszichotikumok legfőbb gondot okozó mellékhatásai, melyek a nigrostriális D₂ receptor gátlás következményei. A mozgászavarok egy része a terápia korai fázisában (1-2 hónapon belül) fellép, míg mások csak hosszabb adagolást követően, sokszor csak hosszú évek múlva jelentkeznek. A korai tünetek általában reverzibilisek, illetve jól kezelhetők az adagolás csökkentésével, megszüntetésével, illetve más gyógyszerekre történő átállítással. Sajnálatos módon ugyanez nem érvényes a késői extrapiramidális tünetekre, melyek nehezen vagy alig befolyásolhatók.

4.4.1. A dopamin-rendszer gátlásával összefüggő mellékhatások

Az idetartozó mellékhatások legnagyobb és legjelentősebb része a nigrostriális receptorgátlás következménye, tehát az extrapiramidális pályákat érinti.

A *korai tünetek* közé tartoznak az akut dystoniák, melyek a fej, nyak, nyelv izmainak összehúzódásával kialakuló torticollisszal, a szemizmok általában oldalra vagy felfelé való kényszerteremtésével járó oculogyriás rohammal, a torok- és gégeizmok spazmusával vagy a mély hátizmok tónusbelövelléséből adódó abnormális testtartással (Pisa-szindróma) járnak (Fazekas és Martényi 1993). Idetartozik a korai akatízia jelensége, mely a terápia kezdetekor vagy a dózis növelésekor jelentkező motoros nyugtalanságot, mozgáskészletést („restless legs”, nyugtalan lábak), feszültséget, szenvedést jelent. E korai tünetek keletkezését a dopamin-elmélet értelmében a preszinaptikus receptorok korábban kialakuló blokádjá miatt megnövekedett és a posztoszínaptikus receptorokat szabadon elérő dopamin-mennyiséggel magyarázzák (Bitter és Rihmer 1986, Tringer 2010). Korán megjelenhetnek a neuroleptikus Parkinson-szindróma tünetei, az izomtónus fokozódásával, rigoros merevségével, nyugalmi tremorral, és kezdetben elsősorban a végtagok együttmozgásának csökkenésében megnyilvánuló hipokinézissel. A korai disztóniák általában jól reagálnak benzodiazepinekre, kalciumra, vagy kolinolitikus (anticholinerg) antiparkinson-szerekre, míg akatíziánál benzodiazepinek mellett β -blokkolók is szóba jönnek (Bartkó 2009). Parkinsonismusban az adott típusos szer csökkentése mellett átmeneti antikolinerg antiparkinson terápia, illetve kevesebb extrapiramidális mellékhatású szerre való átállítás

lehet a megoldás. Ezek a korai tünetek olykor az antipszichotikus kezelés további folytatása után önmaguktól is megszűnnek vagy csökkennek, de többnyire a beteg számára ijesztő jellegük, szorongást keltő hatásuk miatt akut ellátást igényelnek.

Komolyabb problémát jelentenek a tartós neuroleptikus kezelést követően megjelenő *késői tünetek*. A *tardiv dyskinesia* (TD) a tartós, főként 1. generációs szerekkel végzett antipszichotikus kezelés leggyakoribb szövődménye, mely az 1. generációs szerekkel tartósan kezelt betegek mintegy 15-30%-ánál kialakul (Tímár 2011). Szünet nélküli, akaratlan hiperkinezisek, féregszerű mozgások fellépésével jár, melyek legkorábban illetve leggyakrabban a szájkörüli illetve az arcizmokban jelennek meg (facio-linguo-buccalis: FBL-tünetek), furcsa grimaszolásokkal, szájcücsörítéssel, nyelvöltögetéssel, rágómozgásokkal. Később a törzsizmok, hasizmok („hastáncosnő-mozgás”), valamint a végtagok hiperkinezise is megjelenhet, utóbbi choreiform mozgások formájában. A TD oka mindmáig nem teljesen tisztázott. A dopamin-receptorok szuperszenzitivitását teszik felelőssé, melynek értelmében a tartós neuroleptikus kezelés hatására tartós pre- és posztzinaptikus blokádnak alakul ki, melynek következtében a posztzinaptikus dopamin-receptorok száma vagy érzékenysége fokozódik. (Bitter és Rihmer 1986). Emellett a relatív kolinerg funkció-csökkenés is szóba jön (Tímár 2011). Igazán hatékony, megfelelő terápia nincsen. Az extrapyramidális tünetek kezelésére hagyományosan használt anticholinerg hatású antiparkinson szerek inkább rontják az állapotot és az antipszichotikum elhagyása vagy dóziscsökkentése is, míg adagjának emelése a tüneteket átmenetileg elfedheti. Leginkább az atípusos szerre (pl. clozapin) történő átállítás, átmenetileg benzodiazepinek vagy tiapridal adása segíthet (Fazekas és Martényi 1993). A megelőzésre kell törekedni, amely a minimálisan szükséges adag beállításában illetve atípusos szerek alkalmazásában rejlik (Tringer 2010). A 2. generációs szerek alkalmazása esetén a TD rizikója jóval kisebb, de tartós adagolás illetve magas dózisok esetén - szerenként is változó mértékben - növekszik. Legalacsonyabb ez a kockázat clozapin vagy quetiapin alkalmazása mellett (Tímár 2011).

Feltételezett, vitatott tünetegyüttes a *szuperszenzitivitási pszichózis*, melynek hátterében a mezolimbikus, mezokortikális D₂ struktúrákban a TD-nál leírt extrapyramidális-hoz hasonló károsodást (Bitter és Rihmer 1986), illetve a gyógyszer szint csökkenésére kialakuló visszacsapási (rebound) jelenséget feltételeznek (Tringer 2010). A tünetek az antipszichotikum dózisének csökkentésére fellépő súlyos pszichotikus tünetek, feszültség,

ingerlékenység fellépésében állnak, amit a dózisemelés megszüntethet (Fazekas és Martényi 1993).

Az antipszichotikus kezelés legsúlyosabb, életveszélyes szövődménye a *neuroleptikus malignus szindróma (NMS)*, melyet először Delay írt le 1960-ban és amely a hagyományos antipszichotikumokkal történő kezelés mintegy 1%-ában kialakul (Tringer 2010). Tüneteit az egész testre kiterjedő, akinéziával járó súlyos rigoros izomtónus-fokozódás, magas láz, a vegetatív szabályozás súlyos zavarai (profúz izzadás, nyálfolyás, vérnyomás-ingadozás, szapora szív működés), akár kómáig is mélyülő tudatzavar képezik. A laborleletekben az izomrostok szétesésére utaló jelek (CPK, májenzimek, süllyedés értékének megemelkedése) észlelhetők. Kezelés nélkül az esetek kb. 10-20%-ában halálos kimenetelű. Terápiája intenzív osztályos ellátást igényel, a beteg semmilyen antipszichotikumot vagy antidepresszívumot ebben az állapotban nem kaphat, de benzodiazepinek adhatók, szükség esetén még elektrokonvulzív kezelés is végezhető. Az ellátásban dopaminerg-agonista bromocriptin, amantadin-infúzió, izomrelaxáns hatású benzodiazepinek vagy dantrolen, hűtéssel történő lázcsillapítás, a vegetatív paraméterek rendezése kapnak fontos szerepet (Fazekas és Martényi 1993, Tringer 2010, Tímár 2011).

A *tuberoinfundibularis* dopamin-transzmisszió gátlás következménye a prolactin-szekréció fokozódása, amely már viszonylag alacsonyabb dózisok mellett is megjelenhet. Következménye nőknél a tejelválasztás megindulása, tejcserzés (galactorrhoea), a menstruáció elmaradása (amenorrhoea), meddőség, anorgazmia és libidócsökkenés, férfiaknál nőies mellduzzanat (gynaecomastia), a spermatogenezis csökkenése, impotencia. Ez a mellékhatás reverzibilis, a szer elhagyását követően hamar elmúlik (Tímár 2011). Itt említhetők még meg egyéb endokrin diszfunkciók, úgymint a glukóztolerancia csökkenése, Cushing-szindróma, gyermekeken a növekedés visszamaradása vagy a labilis hőszabályozás (Tímár 2011).

A *mezolimbikus* pályák D₂-receptorainak gátlásához köthető nem kívánatos hatás még az érzelmi gátlás, anhedonia, illetve hosszabb távon a depresszív jellegű hangulatzavar, érzelmi rezonancia-csökkenés (neuroleptikus depresszió, „emocionális parkinsonizmus”). A *mezokortikális* D₂-gátlás memóriagátlást, figyelemdeficitet, kognitív gátlást okozhat (Tringer 2010)

A mezo-kortiko-limbikus és nigrostriatalis pályákon mutatkozó mellékhatások kapcsán beszéltek korábban „kémiai kényszerzubbonyról” a neuroleptikus kezelések kapcsán. Az

itt összegzett dopamin-transzmisszió gátláson alapuló mellékhatások a 2. generációs szereknél jóval kevésbé jellemzőek.

4.4.2. Egyéb centrális mellékhatások

Elsősorban a H_1 - és α_1 -receptorokra ható szereknél jelentkezik fáradtság, szedáció, aluszékonyság, étvágyfokozódás. Ugyanezen szereknél jellemző, hogy a szerhez valamilyen mértékű hozzá szokás alakul ki a tartós alkalmazás során, ami egyébként az antipszichotikumokra általában nem jellemző. A *testsúlynövekedés* sajnos az antipszichotikumok nagy részénél megjelenő mellékhatás, ami feltehetően elsősorban a szerotonerg és a hisztaminerg hatással (mellékhatással) van összefüggésben, s így az atípusos vegyületek jelentős részénél is megjelenik. A testsúlygyarapodás sajnálatos módon anyagcserezavar kockázatát hozza magával, vagyis a 2-es típusú diabetes mellitus, hiperkoleszterinémia, metabolikus szindróma és a következményes szív-érrendszeri betegségek kockázatát fokozza. Ez a rizikónövekedés az atípusos dibenzepin-vegyületeknél, azaz a clozapin és olanzapin esetében a legkifejezettebb, kisebb mértékű más atípusos vegyületeknél és a típusos haloperidolnál (Tímár 2011).

Toxikus zavartságot eredményez a gyógyszerek *centrális antikolinerg* (antimuszkarinerg) hatása, mely elsősorban a korábban kis potenciálú csoportba sorolt szerek alkalmazásakor jelentkezhet. Különösen problémás lehet ebből a szempontból egy triciklikus antidepresszívumot és egy ilyen antipszichotikumot (pl. clozapin) kombináló terápia („delirogén koktél”).

Számos antipszichotikum, így a dimetilamain-fenotiazinok, a tioxantének, a haloperidol és az atípusos vegyületek közül az olanzapin és a sertindol csökkentik az epilepsziás görcsküszöböt. Risperidonra, quetiapinra ez a mellékhatás kevésbé tűnik jellemzőnek (Tímár 2011). Epilepsziásoknál tehát az antipszichotikumok megválasztása és adagolása fokozott óvatosságot és kontrollt igényel. Amfetamin és kokain addikció esetén ugyancsak célszerű kerülni a görcsküszöböt fokozó antipszichotikumokat (Tímár 2011).

4.4.3. Perifériás vegetatív és egyéb mellékhatások

Itt elsősorban a perifériás anticholinerg (antimuszkarinerg) és az α_1 -adrenerg mellékhatások említendők. A perifériás antikolinerg mellékhatások szájszárazságot, akkomodációs nehézségek által látászavarokat, arra veszélyeztetett személyeknél glaukómás rohamot (zöldhályog), vizeletelakadást, székrekedést okozhatnak. Utóbbi mellékhatások kockázatát elsősorban idős betegeknél kell szem előtt tartani.

α_1 -adrenerg mellékhatásként (orthostaticus) vérnyomáscsökkenés, szívfrekvencia – gyorsulás, férfiaknál merevedési zavarok jelentkezhetnek.

Számos vegyület, így a 2. generációs sertindol, ziprasidon, amisulpirid és a quetiapin is, előidézheti a QT-idő megnyúlását az EKG-n és kamrai arritmiát is kiválthat (Tímár 2011)

Az egyéb mellékhatások közé a vérképzőszervi zavarok (agranulocytosis, leukopenia), thromboemboliás szövődmények, sárgaság, a májenzimek (GOT, GPT, LDH) szérumszintjének emelkedése tartoznak. Néhány, főleg korábban alkalmazott gyógyszernél tapasztaltak fényérzékenységet, illetve a fotoszenzítás hatására megjelenő bőrtüneteket (Tímár 2011, Bitter és Rihmer 1986).

Az antipszichotikumoknál gyógyszerfüggőség veszélye nem áll fenn, de nagyobb dózisok hirtelen elhagyásánál megfigyeltek kolinergiás visszacsapási jelenségeket szédülés, hányinger, alvászavarok, hasmenés, izzadás, remegés, fejfájás tüneteivel (Tímár 2011). A megoldás az antipszichotikumok fokozatos elhagyásában rejlik, mint minden más pszichofarmakonnál is.

Meg kell még említenünk, hogy a hagyományos szerekkel történő kezelések kapcsán hirtelen, többnyire szívhalálnak minősíthető halálesetek is előfordultak, melyek többségéért valószínűleg e szerek, főleg a kispotenciálú antipszichotikumok kardiális mellékhatásai felelősek (Tringer 2010).

4.5. A klinikumban alkalmazott legfontosabb típusos antipszichotikumok

A típusos (klasszikus, konvencionális, hagyományos) antipszichotikumoknál a D₂-receptor gátlása döntő jelentőségű. Hatékonyságuk megfelelő dózisban közel azonos, bár különböző egyéneknél különböző lehet. Mellékhatás-profiljuk, mint láttuk különböző: a

nagypotenciálú szereknél az extrapyramidális, míg a kispotenciálúaknál a szedatív, antikolinerg és poszturális hipotenziót előidéző mellékhatásokra számíthatunk. A klasszikus antipszichotikumok antipszichotikus hatásának dózistartománya az extrapyramidális mellékhatások dózisküszöbével egy nagyságrendbe esik, ezért rövid távú kezelés során a megjelenő Parkinson-tünetek, tartós kezelés során tardiv dyskinesia fellépése jellemzőek. Klasszikus múltbéli kezelés volt egy nagy- és egy kispotenciálú szer kombinálása, előbbi az élmény-és gondolkodászavarok (paranoid képek, hallucinózis), utóbbi pedig a feszültség, szorongás, pszichomotoros nyugtalanság kezelésére (Fazekas és Martényi 1993, Stroup és mtsai 2006).

A dimetilamin csoportot tartalmazó fenotiazinok közé tartozó *chlorpromazin* (Hibernal) és *levomepromazin* (Tisercin) kis potenciálú szerek, bár forgalomban vannak, manapság alig alkalmazzuk őket kedvezőtlen mellékhatás-profiljuk miatt. A Hibernal maximális koncentrációját a vérben 2-4 óra múlva éri el, felezési ideje 6-30 óra, napi dózisa 100-900 mg, míg a Tisercin ugyanezen adatai 1-4, illetve 21 óra és 75-250 mg. A Hibernal mára csak 5mg/ml 5 ml-es injekció formában van jelen, felezési idejének eltérése abból adódik, hogy maga a szer viszonylag gyorsan lebomlik, de 168 különböző metabolitja képződik, melyek kiürülése lassú. Gyermekeknél is alkalmazzák, természetesen testsúlykilogrammmra számított jóval alacsonyabb dózisban. Mindkét szer könnyen átjut a placentán és bekerül az anyatejbe is. Az FDA „C” terhességi kockázatok (¹lásd 14. fejezet) csoportjába sorolják, vagyis a néhány esetben az újszülötteknél észlelt fejlődési rendellenességet nem sikerült bizonyítottan a szerhasználattal kapcsolatba hozni, de az nem is zárható ki. Így alkalmazásuk terhességben és szoptatáskor kerülendő. Idős korban a számos mellékhatás miatt ezeknek a szereknek az alkalmazása ellenjavallt (Fazekas és Martényi 1993, Gyógyszerkódex 2011, Pharmindex Plus 2014).

A piperazin szerkezetű fenotiazinok közé tartozó *fluphenazin* nagy potenciálú szer, depot injekció formájában (Moditen Depo 25 mg/ml) van magyar forgalomban, ezért később tárgyaljuk a depot készítmények között.

A tioxantének közé tartozó *chlorprotixen* (Truxal 15 mg ill. 50mg tablettá) szintén kis potenciálú szer, mely maximális vérkoncentrációját 4 óra alatt éri el, felezési ideje 9 óra. Napi dózisa: 45-250 mg (Fazekas és Martényi 1993). Ugyanebbe a kémiai csoportba tartozik a közepes potenciálú *flupentixol* (Fluanxol-depot 20 mg/ml) és *zuclopentixol*

¹ A terhesség FDA rizikófaktorainak leírása a 14. fejezetben található.

(Cisordinol). A cisordinolt tablettában alkalmazva napi dózisa 20-150 mg, a magasabb dózisok fokozatosan érhetőek el. Fenntartó dózisként többnyire 20-40 mg/nap is elegendő. Maximális szérumszint kb. 4 óra alatt alakul ki, míg eliminációs felezési ideje kb. 20 óra. Ezek a szerek csekély antikolinerg mellékhatással rendelkeznek, hatásukban a D₁ és D₂ receptorokhoz való kötődés mellett az 5-HT₂-kötődés is szerepet kap. 18 év alatti gyermeknél és a terhesség alatt megfelelő adatok hiányában alkalmazásuk ellenjavallt. A terhesség utolsó trimeszterében a gyógyszer okozta mellékhatások vagy megvonási tünetek a csecsemőnél megjelennek (extrapyramidális tünetek, izomtónus-zavarok, tremor, nyugtalanság, aluszékonyság, légzési problémák). Bár az anyatejbe viszonylag alacsony koncentrációban jutnak be, szoptatás alatt is kerülendő alkalmazásuk (Pharmindex Plus 2014).

A típusos szerek közül leggyakrabban alkalmazott, nagypotenciálú szer a butirofenonok közé tartozó *haloperidol* (Haloperidol), mely tablettá, cseppek, injekció és depot injekció formájában is alkalmazható. Per os adagolás esetén 4-5 óra alatt éri el maximális szérumszintjét, felezési ideje pedig 22 óra, napi dózisa 3-20 mg. Antipszichotikus hatása mellett extrapyramidális mellékhatásai is erősek. Terhességgel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre egyértelmű adatok, de több esetben írtak le magzati károsodást haloperidol szedés mellett és a 3. trimeszterben adva az újszülöttnél kialakuló mellékhatások kockázata is magas. Az anyatejbe kiválasztódik, így szoptatás alatt nem adható. 18 éves kor alatti gyermeknek megfelelően csökkentett dózisban adják (Pharmindex Plus 2014).

Kis potenciálú szer a tulajdonképpen atípusos benzamid szerkezetű *szulpirid* (Depral), mely hatását egyedülálló módon a mezolimbikus pályák D₂ preszinaptikus autoreceptorainak és nagyobb dózisban poszt-szinaptikus receptorainak blokkolása útján fejti ki. Adagja napi 400-1600 mg, gyermekeknél 5-15 mg/testsúlykilogramm. A vérkoncentráció maximumát 1,5-3 óra alatt éri el, felezési ideje 10 óra. Napi kétszeri, háromszori formában lehet bevenni, a legutolsó adagot 16 óra előtt az alvást megzavaró hatás elkerülésére. Extrapyramidális mellékhatások ritkák, de főleg nagyobb dózisok mellett előfordulnak. Teratogenitására vonatkozóan megfelelő adatok nem állnak rendelkezésre, a terhesség 3. trimeszterében alkalmazva azonban az újszülöttnél extrapyramidális mellékhatások vagy elvonási tünetek kockázata magas. Az anyatejbe a napi dózis egy ezreléke választódik ki (Pharmindex Plus 2014).

4.6. Atípusos antipszichotikumok a klinikumban

A dibenzepin gyógyszercsoportba tartozó, a 60-as években kis potenciálúként bevezetett *clozapin* (Leponex, Clozapine) csontvelő-károsító hatása miatt visszaszorult, ám a XX. század utolsó évtizedeiben ismét az érdeklődés középpontjába került. Ugyanis, különböző mutatókban kedvező hatásait észlelték. A clozapin viszonylag kis affinitással kötődik a D₂-receptorokhoz, jelentős viszont az affinitása a D₄ és az 5-HT₂, valamint az 5-HT₆₋₇ receptorokhoz, továbbá erős gátló hatást fejt ki a H₁, α₁ és kolinerg receptorokon. Ennek megfelelően alakulnak kedvező és kedvezőtlen hatásai. A típusos szerekkel szembeni, terápia-rezisztens szkizofréniában a clozapin alkalmazása során 2,5-szer nagyobb esély mutatkozott a javulásra, mind a pszichopatológiai tünetek teljességében, mind pedig a terápiás válasz küszöbértékét elérő páciensek számában a más, klasszikus szereknel tapasztaltakhoz képest, valamint a vizsgálatot befejező páciensek száma is magasabb volt (Stroup és mtsai 2006). A terápia-rezisztens betegek mintegy 30%-a javult. Emellett, miután a D₂-receptorhoz alig kötődik, extrapiramidális mellékhatások és tardív diszkinezia megjelenésében is kedvező hatás mutatkozott, valamint hiperprolaktinémia is kevésbé lépett fel. A clozapin különösen hatékony a szuicid viselkedés, valamint az ellenséges, agresszív magatartás csökkentésében (Stroup és mtsai 2006).

Ezek mellett a pozitív hatások mellett azonban sajnos komoly mellékhatások kockázatával is kell számolnunk. A clozapin a páciensek kb. 0,5-1%-ánál fehérvérsejtszám-csökkenést, agranulocytosist okoz, ezen felül kb. 2 %-nál epilepsziás rohamok jelentkeznek, s megnő, ha kis mértékben is, a szívet érintő szövődmények kockázata. Gyakran alakul ki szedáció, alacsony vérnyomás, szívfrekvencia-növekedés, valamint jelentős testsúlygyarapodás, és a glukóz- és lipidanyagcsere eltérései is gyakoribbak, mint más antipszichotikumok esetében. A clozapin egyébként kb. két óra múlva éri el maximális szérumkoncentrációját tablettás adagolás esetén, eliminációs felezési ideje pedig 12 óra. Napi 150-600 mg a napi dózisa, mely különleges esetekben 800-900 mg-ig felemelhető. A terápiás dózisokat 2x12,5 mg (25 mg-os tablettá fele) kezdő adagról fokozatosan, óvatosan emelve kell beállítani, a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében. Clozapinnal csak jól együttműködő betegek kezelhetők. A beállítás első 18 hetében ugyanis heti, majd azt követően is 4 heti vérképkontroll szükséges, és ha a fehérvérsejtszám 3000/mm³ vagy a neutrophil granulocyták száma 1500/ mm³ alá csökken, a kezelést azonnal meg kell szakítani (Bartkó 2009). Akkor is szükséges a

kezelés megszakítása, ha a vérlemezkek száma 50000/ mm³ alá csökken. A terhesség alatti alkalmazás hatásáról csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre, de ezek nem mutattak közvetlen károsító hatást az embrionális-magzati fejlődésre vonatkozóan (FDA B kategória, lásd 14. fejezet, Stahl 2006/a). Ezzel együtt az utolsó trimeszterben alkalmazott kezelés mellett a korábban leírt mellékhatásokkal kell számolni az újszülöttnél. Az anyatejbe kiválasztódik, ezért szoptatással egyidejűleg nem javasolt, vagy az újszülött szigorú monitorozása szükséges (Stahl 2006/a). Gyermekekkel eddig vizsgálatokat nem végeztek, ezért 16 éves kor alatt a clozapin nem javasolt. Időseknél az említett mellékhatások miatt még fokozottabb óvatosság és alacsonyabb dózisok alkalmazása szükséges (Pharmindex Plus 2014). További gondot jelent a más központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel való együttes adása. Lítiummal, benzodiazepinekkal együtt adva ugyanis nagymértékben fokozódik a légzésbénulás kockázata, míg erős antikolinerg hatása miatt az antidepresszívumok jelentős részével együtt adva delíriumot válthat ki („delirogén koktél”).

Szintén ebbe a kémiai csoportba tartozik az *olanzapin*, amely az eredeti Zyprexa készítmény mellett már számos generikumával van különböző neveken forgalomban (Olanzapin, Parnassan, Zalastra, Olanzep, Olpinat, Arkolamyl, Mitab, Zalastra, Zesprone, Zolapin, Olzin, Olaxax, Bloonis). A tabletták általában 5, 7,5, 10 és 20 mg-os formában készülnek. Van szájban diszpergálódó (Zyprexa Velotab) formája is (Vágvölgyi 2013, Gyógyszerkódex 2011). Az olanzapin terápiás hatása elsősorban a szerotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆, a D_{1,2,3,4,5}, a H_{1,2}, az M₅ és az $\alpha_{1,2}$ adrenerg receptorokra gyakorolt gátló hatás kombinációján alapul (Stahl 2013). 1996. óta van forgalomban. Akut esetekben hatékony a pozitív és negatív szkizofrén tünetek csökkentésében, a neurokognitív funkciók javításában, legalább az első generációs szerek és a többi atípusos antipszichotikum hatását elérő mértékben, a clozapint leszámítva (Stroup és mtsai 2006). Terápiás dózisa: 10-30 mg/nap, felezési ideje: 30 óra. A plazmában a csúcskoncentrációt 6 óra alatt éri el, a dinamikus egyensúlyi koncentráció kialakulásához általában 1 hétre van szükség. Mellékhatásként gyakran jelentkezik szedáció, súlygyarapodás, magasabb glukóz- és lipideltérést indukál. Nem növeli a prolaktinszintet, relatíve kevés extrapyramidális mellékhatása van, hipotóniát, antikolinerg mellékhatásokat csekély mértékben okoz, viszont relatíve jobban növeli a lipid- és glukóz-eltéréseket (Stroup és mtsai 2006). Demenciához kapcsolódó pszichózisok, Parkinson-kór tüneteinek kezelésére nem adható (Stahl 2013). 18 év alattiak, valamint terhes nők kezelésével kapcsolatban

nem áll elegendő információ rendelkezésünkre (FDA C kategória – lásd 14. fejezet), szoptatás mellett ellenjavallt (Stahl 2006/a, Pharmindex Plus 2014).

A szintén a dibenzepinek és egyéb triciklikus vegyületek kémiai csoportjába tartozó *quetiapin* 1998. óta van forgalomban, az eredeti Seroquel mellett ma többféle generikum formájában (Ketilept, Kventiax, Nantarid, Equepin, különböző gyógyszergyárak Quetiapine nevű termékei, Setinin, Resirentin, Stadaquel) (Pharmindex 2011, Végölgyi 2013). Napi terápiás dózisa 300-800 mg. Felezési ideje 6-7 óra, a plazmában a csúcskoncentrációt 1-2 óra alatt éri el. Hatása a D₁, D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT₂, H₁, α ₁, α ₂ receptorokra gyakorolt gátló hatásra épül (Stahl 2013). Nem emeli a prolaktinszintet, alig vagy egyáltalán nem okoz extrapyramidális mellékhatásokat, viszont gyakori mellékhatása a szedáció, hipotónia, súlygyarapodás (bár utóbbi más atípusos szerekhez viszonyítva kevésbé kifejezett), glukóz- és lipideltérések jelentkeznek, de kevésbé, mint az olanzapinnál. Szedatív hatását esti dózisban adva az alvás javítására használhatjuk ki inszomnia esetén. Rövid felezési ideje miatt naponta legalább kétszerre elosztva kellene adni, a napi egyszeri adagolást segítik az elnyújtott hatóanyag-felszabadulású quetiapine fumarate (Seroquel XR retard) különböző dózist tartalmazó készítményei (Stroup és mtsai 2006, Pharmindex Plus 2014). 18 éves kor alatti alkalmazás több mellékhatást mutatott, így a quetiapin alkalmazása sem javasolt hivatalosan gyermek- és serdülőkorban. Szórványos klinikai tapasztalatok alapján viszont biztonságosnak és hatékonynak tűnt viselkedészavarok kezelésében (Stahl 2006/a). A terhességre és a szoptatásra quetiapin esetében is a többi atípusos szernél az előbbieken leírtak vonatkoznak, vagyis lehetőleg kerüljük az alkalmazását (FDA C kategória – lásd 14. fejezet – Stahl 2006/a).

A benzamidok közé tartozó sulpiridet korábban említettük, bár az atípusosok közé tartozna, nemigen szokták ezek között említeni gyengébb antipszichotikus hatékonysága miatt, hasonlóan az adenil-cikláz dependens D₂ szelektív antagonistá tiapridhoz (Tiapridal, Tiager). A tiapridot agresszív állapotok kezelésére használják, főként alkoholemegvonási szindrómában és idős korban, de antipszichotikumként nem. Ide tartozik viszont még az *amisulpirid* (Amitrex, Amiprid, Amisulpirid). Terápiás dózisa: 400-800 (maximálisan 1200) mg, negatív tünetek túlsúlya esetén: 50-300 mg. Felezési ideje: 12 óra. Nagy affinitást mutat a D₂, D₃ receptorokhoz, míg az 5-HT₂ és a többi receptorhoz való kötődése alacsony. Mellékhatásai között szerepel a QT szakasz meghosszabbodása, továbbá a Parkinson-kór tüneteit ronthatja, extrapyramidális

mellékhatásai lehetnek. Az epilepsziás görcsküszöböt csökkenti. Testsúlynövekedést ritkán okoz. 18 éves kor alatt, terhes nőknél, szoptatás alatt alkalmazása ellenjavallt (Pharmindex Plus 2014).

Az egyéb heterociklikus vegyületek, benzisoxazolszármazékok közé tartozik a *risperidon* (Tímár 2011), mely az eredeti Risperdal mellett több generikum formájában (Perdox, Rispons, Ziperid, Ripeton, Rispolux, Torendo Q-TAB, Hunperdal, Rispe, Rileptid) van gyógyszerári forgalomban (Gyógyszerkódex 2011, Vágvölgyi 2013). A tabletták többnyire 1, 2, 3, 4, esetleg 6 mg hatóanyagot tartalmaznak. Emellett oldat és depot-injekciós kiszerelése is van (Risperdal-CONSTA, lásd: következő alfejezet). A risperidont az Egyesült Államokban 1994-től alkalmazzák a betegellátásban. Ajánlott dózisa: 2-8, maximum 16 mg, a plazmában csúcskoncentrációját 1-2 óra alatt éri el, felezési ideje 24 óra (Stroup és mtsai 2006, Pharmindex Plus 2014). Terápiás működési elve a több szerotonin receptorra, a dopamin D₂, valamint az α_1 , α_2 adrenerg receptorokra gyakorolt kombinált gátló hatásokon keresztül valósul meg (Stahl 2013). Az első generációs szerekéhez hasonló hatással rendelkezik a pozitív és negatív tünetek enyhítésében, extrapyramidális mellékhatásokat azonban kisebb mértékben okoz, bár ezek kockázata a dózis növelésével növekszik. A visszaesés kockázata is szignifikánsan alacsonyabb pl. a haloperidollal szemben (34 vs 60%) és kedvezőbb hatással van a kognitív funkciókra (Stroup és mtsai 2006). Gyakran emeli a szérum prolaktin szintet, súlygyarapodást, glukóz-lipid eltéréseket okozhat a többi atípusos gyógyszerhez hasonlóan. Antikolinerg mellékhatása nincs (Stroup és mtsai 2006). Jóval alacsonyabb dózisban (0,5 - 1,5 mg/nap) és szigorúbb monitorozás mellett alkalmazzák gyermek- és serdülőkori agresszivitással járó viselkedészavarokban, illetve időskori Alzheimer-típusú demenciában tartósan megjelenő agresszió kezelésére, utóbbira csak rövid ideig. Terhességben és szoptatásban a többi szerrel kapcsolatban is leírtak az irányadók (FDA C kategória, lásd 14. fejezet, Stahl 2006/a).

A risperidon 9-OH-risperidon metabolitja a *paliperidon* (Invega). Az Invega a paliperidon retard hatású készítménye, mely 6 és 9 mg-os tablettá formájában van Magyarországon forgalomban. Hatásmechanizmusát az 5-HT_{2A}, 5-HT₇, D₂, valamint α_1 receptorok kombinált gátlásán keresztül fejt ki. Terápiás dózis: 3-12 mg/nap. Felezési ideje: 24 óra. Mellékhatásként: akatízia, kisebb mértékben egyéb akut extrapyramidális tünetek (disztónia, fokozott izomtónus), kardiális tünetek (tachycardia, QT szakasz megnyúlása) léphetnek fel, főleg nagyobb dózisok mellett, valamint ortosztatikus

hipotenzió, fejfájás, álmoság, szedáció, súlynövekedés, hányinger és egyéb emésztési zavarok, homályos látás, orrdugulás, erekciós–ejakulációs illetve menstruációs ciklus zavarok, vizelet-retenció és a következményes fertőzésekre való hajlam növekedése jelentkezhetnek. Ritkán ugyan, de a risperidonnál és a paliperidonnál is leírtak priapizmust (több órán át tartó erekciót) az α adrenerg gátló hatás miatt, amely orvosi segítséget tett szükségessé. 12 éves kor alatt, valamint terhességben, szoptatás alatt a paliperidon alkalmazása ellenjavallt. (Stahl 2013, Pharmindex Plus 2014).

Benzothiazolszármazék a *ziprasidon* (Zeldox, Ypsila). A Zeldoxnak van injekciós kiszárazása is, míg az Ypsila 40, 60 és 80 mg-os kapszula formájában létezik a piacon. A ziprasidont 2001. óta alkalmazzák a klinikumban, terápiás dózisa: 120-160 mg, felezési ideje: 7 óra. Utóbbi miatt naponta kétszer kell adni, étkezés közben történő bevétele segíti a felszívódást (Stroup és mtsai 2006). Hatásmechanizmusát több szerotonin receptor (5HT_{2A}, 2c, 7, 1D), a dopamin D₂, D₃, valamint az α_1 és α_2 adrenerg receptorok kombinált gátlásán keresztül fejti ki, de serkenti az 5-HT₁ receptort és közepes erősséggel gátolja a noradrenalin és szerotonin visszavételt is. Alig vagy nem okoz testsúlynövekedést, nagyon ritkán szedációt és extrapyramidális tüneteket (kivéve: akatízia) és a glukóz-, lipideltérések is ritkák. Prolaktinemelkedés előfordul. Hipotonizáló és antikolinerg mellékhatásai nincsenek. Az EKG-n azonban QT szakasz megnyúlást okozhat, ezért a szívritmuszavarok szempontjából veszélyeztetett betegeknek vagy egyéb hasonló hatású szerekkel együtt nem rendelhető. Bár serdülőkori alkalmazásáról nincsenek megbízható adatok, rendelik alacsonyabb dózisban. Terhesség és szoptatás alatt a korábbi szereknél leírtaknak megfelelően lehetőleg ne adjuk (C-kategóriás) (Pharmindex Plus 2014, Stahl 2006/a, Stahl 2013).

Imidazindolszármazék a *sertindol* (Serdolect), melyet 4, 12, 16 és 20 mg-os tabletták formájában forgalmazznak. A 90-es években a piacon megjelent szert a QT szakasz megnyúlására és a szívritmuszavarok kockázatára utaló adatok miatt kivonták, további biztonsági vizsgálatok miatt bevezetése jó egy évtizedet késett. Terápiás adagja 12-20 (néha 24) mg, s mivel felezési ideje hosszú, 3 nap, s a szer és metabolitjai lassan ürülnek ki a szervezetből, naponta egyszer adható. A QT szakasz megnyúlás és a szívritmuszavar más antipszichotikumokéhoz képest nagyobb kockázata miatt csak szkizofrén betegeknek és nekik is csak olyan esetben rendelhető, ahol egy korábbi antipszichotikum már nem vált be. Alkalmazása során rendszeres EKG és vérnyomás ellenőrzés szükséges. 24 mg dózis felett a hatékonyság növekedése nem egyértelmű, jelentősen fokozódik viszont a

QT megnyúlás kockázata. 65 éves kor felett és 18 éves kor alatt, valamint terhes nőknél és szoptatáskor egyértelműen ellenjavallt. Mellékhatásai: a QTc megnyúlás és kardiális szövődményeken kívül, ortosztatikus hipotenzio, orrdugulás, paresztéziák, testsúlynövekedés, szájszárazság, szédülés, ejakulációs zavar gyakori, extrapyramidális mellékhatások ritkák, mivel hatása a mesolimbikus D₂ pályák és a szerotoninerg, valamint α_1 adrenerg receptorok gátlásával kapcsolatos és a mesolimbikus D₂ receptorokat a nigrostriatalisakhoz képest több mint százszoros szelektivitással gátolja. Nincs hatással a muszkarinerg és hisztaminerg neuronokra (Pharmindex Plus 2014).

Az *aripiprasol* (Abilify) 15 és 30 mg tartalmú tabletták, továbbá injekció formájában érhető el. 2002-től használják a klinikumban. Terápiás dózisa: 10-30 mg, felezési ideje: 75 óra, így napi egyszeri adagolás elegendő. Hatásmechanizmusa a szerotonin 5-HT_{2A}, 2c, 7, a dopamin D₃ és 4, továbbá a hisztamin H₁ és az α_1 adrenerg receptorokon történő kombinált gátláson keresztül érvényesül. Emellett a D₂ és az 5-HT_{1A} receptorok parciális agonistája. Elméletileg alacsony dopamin-szint esetén agonista, magas dopamin-szint esetén antagonisták hatású. Mellékhatásai közül a súlynövekedés, glukóz-, és lipideltérések, kezelés elején gyakori fejfájás, inszomnia, hányinger emelendők ki. Hipotónia ritka. Néha akatízia jelentkezik, de más extrapyramidális mellékhatások ritkák. 18 éves kor alatti populációra vonatkozóan nincs elegendő adat biztonságosságáról, néhány vizsgálatban alacsonyabb dózisban biztonságosnak mutatkozott, bár a mellékhatások a felnőttekénél valamivel gyakoribbak voltak. Terhességre vonatkozóan ugyanaz mondható el, mint a többi atípusos antipszichotikummal kapcsolatban. Nincs elegendő adat a biztonságosságára vonatkozóan, FDA terhességi kockázati szintje szintén közepes (C kategória), tehát a várható előnyök és hátrányok mérlegelésével alkalmazható csak, lehetőleg kerüljük (Stroup és mtsai 2006, Stahl 2006/a, Stahl 2013, Pharmindex Plus 2014).

4.7. Tartós hatású (depot) antipszichotikumok

A tartós hatású (depot) antipszichotikumokat a pszichotikus betegek fenntartó kezelésében alkalmazzuk a visszaesés-megelőzés (relapszus-prevenció) céljából, főként a beteg együttműködésének bizonytalansága, compliance-problémák esetén, a stabil vérszint biztosítása érdekében. Depot antipszichotikumként vagy önmagában hosszú eliminációs idejű készítmény alkalmas, vagy a zsírsavészterhez kötött antipszichotikum

az izomzatba (intramuscularisan) adva onnan lassú diffúzióval hidrolizál az olajos közegből a test vizes fázisába kerülve (Fazekas és Martényi 1993). A per os kezelésről a depot injekciós kezelésre való áttérés az oralisan adott szer fokozatos csökkentése, leépítése mellett történik és általában a depot-injekció havi dózisa a korábbi tablettás napi dózis 12-14-szerese (Fazekas és Martényi 1993). A depot készítmények többsége hagyományos szert tartalmaz, de atípusos szereknek is vannak már depot készítményei is.

A ma Magyarországon forgalomban lévő depot antipszichotikumok dózisértékét és hatástartamát foglalom össze a következőkben, Fazekas és Martényi (1993) és Bartkó (2009) továbbá a Pharmindex Plus 2014 adatainak a felhasználásával:

Fluspirilen (Imap): történelmi jelentőségű készítmény, mely az első depot-neuroleptikum volt Magyarországon. Legalább hetente kellett adni. Mára már korszerűtlenné vált és kivonták a forgalomból.

Flupentixol-decanoat (Fluanxol-depot): általános dózisa 20-40 mg (1-2 ml) 2-4 hetente, bár adott esetben magasabb adagok is használhatók. Gyermekeknél nem alkalmazható, terhességben sem javasolt, csak rendkívüli esetekben alkalmazható az előnyök és kockázatok mérlegelésével. A leírás szerint a szoptatást nem zavarja, mert alacsony dózisban van csak jelen az anyatejben, de a csecsemő rendszeres megfigyelése, kontrollja szükséges (Pharmindex Plus 2014).

Fluphenazin-decanoat (Moditen-depot): 12,5-100 mg adható 2-4 hetente. Gyermekek, terhesség, szoptatás kontraindikálja alkalmazását.

Haloperidol-decanoat (Haloperidol Decanoat): általában 25-75, esetenként 150 mg adagban (1/2-3 ml) alkalmazzák 4 hetente. Mellékhatások tekintetében a haloperidolnál leírtak irányadók.

Zuclopentixol decanoat (Cisordinol-depot 200mg/ml): 200-400 mg a dózisa 2-4 hetente.

Zupentixol-acetat (Cisordinol-Acutard 50 mg/ml): az itt felsorolt depot-készítményektől eltérően nem a kezelés fenntartó, hanem akut fázisában alkalmazható a pszichotikus tünetek csökkentésére. 50-150 mg 2-3 naponta a dózisa. Két hétnél tovább nem alkalmazható, ez idő alatt 400 mg-nál többet a beteg nem kaphat (Pharmindex Plus 2014).

A további két készítmény atípusos antipszichotikumok, így a risperidon és az olanzapin depot-injekciói:

Risperidon (Risperdal-CONSTA 25, 37,5, 50 mg por kiszerelésben saját szuszpenziós oldathoz): ajánlott adagja 25 mg 2 hetente, néhány betegnél 37,5 mg vagy 50 mg adása előnyös lehet (Pharminindex Plus 2014).

Olanzapin (Zypadhera por 210, 300, 405 mg saját oldószerrel történő szuszpenzióhoz): dózisa:150-300 mg 2hetente vagy 300-405 mg 4 hetente. Terhességben, szoptatás alatt, gyerekeknek, időseknek ellenjavallt (Pharminindex Plus 2014).

4.8. Az antipszichotikumok klinikai alkalmazása

Az antipszichotikus kezelés legfőbb indikációját nyilvánvalóan a pszichotikus állapotok, illetve az ezekből eredő nyugtalan, sokszor agresszív, másokat veszélyeztető agresszív viselkedés vagy még inkább az állapotból fakadó önveszélyes magatartás képezi. Meg kell különböztetnünk az akut és fenntartó, valamint a részben okinak tartott és a tüneti kezelést. Akut pszichotikus állapotban a beteg többé-kevésbé veszélyeztetőnek tekintendő környezetére és önmagára nézve, egyrészt közvetlenül, egyes pszichopatológiai tünetei (téveszmék, imperatív hallucinációk, kóros ötletbetörések, súlyos önvádolás tartalmak stb.) által, másrészt közvetve magatartásának kiszámíthatatlansága, bejósolhatatlansága miatt. Pszichotikus állapotban jogilag sem felelős tetteiért, így ezek súlya jelentős részben a környezetére illetve az őt ellátó szakemberekre hárul (Tringer 2010). Az egyik szempont ilyenkor az akut nyugtalanság és a veszélyeztető állapot megszüntetése, melyre leginkább parenterálisan (injekcióban) adható antipszichotikumok (Haloperidol, Cisordinol Acutard) és mellettük, főként heveny szorongással és öngyilkossági veszélyeztetettségi állapot esetén, intravénásan infúzióban beadható szorongásoldók (benzodiazepinek) alkalmasak. Az antipszichotikumból a legkisebb hatékony dózis alkalmazása célszerű, mely általában 3-20 mg haloperidol-ekvivalens dózissal felel meg. (Tringer 2010, Bartkó 2009). Ha a heveny állapot lezajlott vagy az akut állapot erőteljesebb kezelésére nincs szükség, akkor a hatékonyság és az adott esetben legkedvezőbbnek ítélt mellékhatásprofil alapján fokozatosan építjük fel az antipszichotikus kezelést a *legkisebb hatékony dózis* elve alapján, vagyis hogy a pszichotikus tünetek fokozatosan visszafejlődjenek, a mellékhatások pedig ne vagy a minimális mértékben alakuljanak ki. A dózis titrálásában a hosszú távú megfigyelés és értékelés a döntő, nem pedig a tünetek rövid távú hullámozása (Tringer 2010).

Az antipszichotikumok legfontosabb indikációját a *szkizofréniában* szenvedő személyek kezelése jelenti. Náluk nem csak az akut tünetek megszüntetése, hanem a visszaesések megelőzése és ezzel az életminőség javítása alapjainak a megteremtése is cél. Az antipszichotikumok adagolásánál fontos tudnunk, hogy az eredmény kialakulásához, az antipszichotikus hatás kifejlődéséhez bizonyos idő, általában 1-2 hét, sokszor 3-4 hét is szükséges (a pszichofarmakonok jó része csak lassan, fokozatosan állítható be a mellékhatások mérséklése, kiküszöbölése végett), míg a zavaró mellékhatások már a beállítás során megjelenhetnek (Tringer 2010). Adekvát dózis alkalmazása mellett klinikailag jelentős javulás 3-4 hét után áll be, és az akut kezelési periódus időtartama 6-8 hét is lehet (Bartkó 2009). A pszichotikus tünetek visszafejlődését (remisszióját) követően (általában 4-6 hét) fenntartó kezelésre térünk át per os kezelés vagy intramuscularis depot-injekciók formájában. Általában a betegek $\frac{3}{4}$ -e reagál az elsőként beállított antipszichotikus kezelésre, ha ez nem következik be, gyógyszerrel kell váltanunk. A hatékony szer fenntartó dózisban történő adagolására az első szkizofrén epizódot követően legalább 1 évig, ismételt visszaesést követően legalább 2 évig van szükség (Bartkó 2009). A típusos szerekre a szkizofrének legalább $\frac{1}{4}$ -e nem reagál megfelelően, az atípusos szerekre való reagálás és azok relapszus-profilaxisa jobb. Ezzel együtt 3 különböző kémiai szerkezetű antipszichotikum megfelelő ideig és dózisban történő alkalmazása esetén mutakozó eredménytelenség esetén beszélünk terápiaerezisztenciáról. (Tringer 2010, Bartkó 2009). Általában egy antipszichotikum beállítására törekszünk, mert a legtöbb közlemény szerint a több szer beállításával a hatás nem, de a mellékhatások növekednek. Vannak ellenvélemények is és problémás, terápiaerezisztens esetek, amikor a különböző receptorhatású különböző vegyületek kombinációja eredményt hozhat, de ennek bizonyítékai és gyakorlati irányelvei még nem kellően kidolgozottak.

Az antipszichotikumok indikációs területét képezik a szkizoaffektív pszichózisok és az affektív zavarok pszichotikus tünetekkel járó formái (mánia, pszichotikus depresszió). Újabb vizsgálatok szerint az atípusos szerek közül többeknek hangulat-stabilizáló, fázismegelőző hatásuk is van a bipoláris betegeknél (olanzapin, aripirazol, quetiapin, risperidon). Organikusan megalapozott vagy szenvedélykeltő anyagokkal kapcsolatos pszichotikus állapotok kezelése is e szerek indikációját képezi, ilyenkor a mellékhatás-profil, a kockázati tényezők, gyógyszeres interakciók számbavétele különösen fontos. (Tringer 2010, Bartkó 2009, Tímár 2011).

Kontraindikációt képeznek a korábbi „neurotikus” (szorongásos, szomatiform) zavarok, alvászavarok, a pszichotikus tünetek nélküli személyiség- és depresszív zavarok. Szerfüggőségi megvonási szindrómákban, ha csupán vegetatív tünetek állnak fenn, szintén ellenjavalltak az antipszichotikumok (Bartkó 2009). Egyes antipszichotikumok (haloperidol, tiaprid) alkalmasak egyes mozgászavarokkal járó neuropszichiátriai kórképek kezelésére (pl. Gilles de la Tourette-szindróma) (Tímár 2011), a korábban említett szempontok alapján gyermekkorban is. Egyes antipszichotikumok nem pszichiátriai alkalmazási területei, gyógyszeres interakcióik tárgyalása túllépné e jegyzet kereteit.

Összefoglalás

Az antipszichotikumok az 1950-es évektől kezdődően, a chlorpromazin felfedezését követően jelentek meg a pszichiátriai kezelésben. A korábban neuroleptikumnak nevezett antipszichotikumok több csoportra oszthatók kémiai szerkezetük, a chlorpromazinhoz viszonyított hatékonyság-erősségük és klinikai jellemzőik alapján. A hatásereőség alapján megkülönböztetünk nagypotenciálú és kispotenciálú vegyületeket, míg a klinikai jellemzők alapján 1. generációs (klasszikus, tradicionális, típusos) és 2. generációs, atípusos antipszichotikumokat. A korábban neuroleptikumnak nevezett, ma inkább antipszichotikumként számon tartott ún. *típusos* szerek döntően a dopaminerg-transzmisszió gátlásának (elsősorban D₂-blokádnál) útján fejtik ki hatásukat, az újabb, *atípusos* gyógyszerek a D₂ receptor mellett egyéb dopaminerg receptorokat is gátolnak, továbbá szerotonerg, esetleg hisztamin receptorokra is hatnak. A szerotonin/dopamin receptorokra való hatás aránya az atípusos antipszichotikumoknál jóval magasabb, mint a hagyományos antipszichotikumok esetében.

Az első generációs antipszichotikumok többnyire kellőképpen befolyásolják a szkizofrénia pozitív tüneteit, míg a második generációs, atípusos szerek mind a pozitív, mind pedig a negatív tünetekkel szemben hatékonyak bizonyulnak.

A klasszikus antipszichotikumok kémiaiailag a fenotiazinok, tioxantének és butirofenonok csoportjába tartoznak. Az első csoport legismertebb vegyülete az eredeti chlorpromazin, a második csoportba tartozik a chloprotixen és a zuclopenthixol. A butirofenon-csoport leggyakrabban használt gyógyszere a haloperidol, mely nagy hatékonyságú antipszichotikum, de jelentős extrapiramidális mellékhatásai vannak.

Az atípusos szerek a dibenzepinek (clozapin, olanzapin, quetiapin), benzamidok (amisulpirid, sulpirid, tiaprid) és egyéb heterociklikus vegyületek (risperidon, paliperidon, ziprasidon, sertindol) csoportjába tartoznak.

Az antipszichotikumok lipidoldékony vegyületek, ezért orálisan és parenterálisan is jól adagolhatók. Legtöbbjük nagyon erősen kötődik plazmafehérjékhez és szöveti fehérjékhez, gyorsan eloszlanak és lassan eliminálódnak. A placentán keresztül az antipszichotikumok bejutnak a méhbe és a magzatba, illetve az anyatejjel a csecsemő szervezetébe.

A klasszikus, nagypotenciálú szerek leggyakoribb mellékhatásai a nigrostriatalis D₂ receptorgátlás következményei. A korai tünetek között akut dystoniák (torticollis, oculogyriás roham stb.) szerepelnek, valamint a neuroleptikus Parkinson-szindróma tünetei és a korai akatízia. Késői komplikáció az alig befolyásolható tardív diszkinézia (FBL-tünetek, hasizmok, végtagok hiperkinezise).

Az antipszichotikus kezelés legsúlyosabb, életveszélyes szövődménye a *neuroleptikus malignus szindróma (NMS)*, az egész testre kiterjedő, akinéziával járó súlyos rigorus izomtónus-fokozódással, magas lázzal, a vegetatív szabályozás súlyos zavarával, akár kómáig is mélyülő tudatzavarral. Intenzív osztályos ellátást igényel.

A *tuberoinfundibularis* dopamin-transzmisszió gátlás következménye a prolactin-szekréció fokozódása, tejsorgás, szexuális problémák.

A *mezolimbikus* pályák D₂-receptorainak gátlásához köthető a neuroleptikus depresszió. Ezek a dopamin-transzmisszió gátláson alapuló mellékhatások a 2. generációs szereknél jóval kevésbé jellemzőek.

Az egyéb centrális mellékhatások között a *H₁* - és *α₁-receptorokra* ható szereknél jelentkező fáradtság, szedáció, aluszékonyság, étvágyfokozódás, testsúlyfokozódás említendő. A testsúlygyarapodás, koleszterinszint-emelkedés, diabetes mellitus főként az atípusos vegyületeknél fennálló kockázati tényező.

Centrális antikolinerg mellékhatásként zavartság, delírium alakulhat ki. Az epilepsziás görcküszöb is csökken.

Perifériás mellékhatásként szívritmuszavarok, EKG-n QT-idő megnyúlás, látászavarok, zöldhályog, vizeletelakadás jelentkezhetnek.

A különböző farmakokinetikájú és mellékhatásprofilú klasszikus és atípusos szerek választási lehetőséget nyújtanak a leghatásosabb és legkedvezőbb mellékhatás-profilú gyógyszer megválasztásához. Terápia-rezisztens esetekben a clozapin hatékonysága bizonyított.

A klinikumban a veszélyeztető akut tünetek megszüntetésére irányuló akut kezelést és a visszaesés megelőzését szolgáló fenntartó kezelést különböztethetjük meg. A kezelést mindig a *legkisebb hatékony dózis* elve alapján kell folytatni.

Tartós hatású depot-készítmények alkalmazása a relapszus-prevencióban lehet indokolt, elsősorban kevésbé együttműködő személyek esetén.

Az antipszichotikumok legfőbb indikációs területét a szkizofrénia, a bipoláris zavarok, és az egyéb háttérű pszichotikus zavarok képezik

Ajánlott irodalom

Bartkó Gy: Antipszichotikumok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 473-486, 2009

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010.

Tímár J: Antipszichotikus hatású vegyületek (neuroleptikumok): In: Gyires K, Füst Zs (szerk.): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 448-459, 2011.

Stahl S M: Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide: Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge University Press 2006/a.

Stahl S M: Zsebkönyv az atípusos antipszichotikumok alkalmazásához. Arbor Scientia, 2013.

5. Az antidepresszív szerek

Az ebbe a csoportba tartozó szerek hatékonyak a különféle hangulatzavarok, továbbá szorongásos kórképek kezelésében. A depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai kórkép, általában az egyes országokban átlagosan a lakosság mintegy 5-6 %-át érinti, de a nemzetközi statisztikák szerint, életében legalább egyszer major depressziós epizód miatt kezelésre szorul a lakosnagnak közel 20 %-a Magyar és Szökő 2011/a). A kezeletlen depressziós betegek öngyilkossági halálozása rendkívül magas, és a különböző szomatikus megbetegedések is gyakoribbak a depressziós betegek között. Mindezen túl a depresszió az egyénnek komoly szenvedést okoz, és a társadalom számára a munkaképtelenség miatti társadalmi károk is jelentősek. A depressziós betegek mintegy 10-15 %-a bipoláris mániás-depressziós zavarban szenved, mintegy 25 %-uknál

unipoláris endogén depresszió áll fenn, és körülbelül 60 %-ra teszik a reaktív (szekunder) depressziók arányát (Magyar és Szökő 2011/a). Az antidepresszív szerek felfedezése 1954-ben kezdődött, amikor Bloch és mtsai beszámoltak TBC-s betegek iproniazid kezelés során tapasztalt pozitív hangulati változásairól. Az iproniazid helyébe – annak jelentős májkárosító hatása miatt - a klinikumban is alkalmazható MAO-gátló szerek léptek. A nialamid (Nuredal) 1960 és 1994 között Magyarországon is forgalomban volt. Ennek szedése során azonban, irreverzibilis hatása miatt, jelentős diétát kellett tartani, ami a magas tiramin-tartalmú ételek kiiktatását jelentette a hipertenziós krízis (sajtreakció) elkerülése érdekében (Rihmer és Pestaloty 2009).

A MAO-inhibitorok helyébe hamarosan a triciklikus szerek léptek. Elsőként Roland Kuhn svájci pszichiáter számolt be 1958-ban, majd 1970-ben az imipramin antidepresszív hatásáról, a szer nyugtatóként történő alkalmazása során. Az elkövetkező 30 évben az antidepresszív kezelés alappilléret a tri- és tetraciklikus vegyületek jelentették, majd a 80-as évek végétől pedig, és főként a 90-es években kezdtek megjelenni a szelektívebb hatású antidepresszív szerek (Zeigler Potter és mtsai 2008).

Az itt említett triciklikus szereket (TCA) valamint, az irreverzibilis MAO-inhibitor nialamidot első generációs vagy hagyományos antidepresszívumoknak is szokták nevezni, az antipszichotikumoknál alkalmazott kategorizációhoz hasonlóan. Hatékonyságuk és alkalmazásuk elsősorban még klinikai megfigyelésekre, és nem elméletileg megalapozott és megszervezett kutatásokra épült. Nem-szelektív jellegük miatt igen széleskörű, és sokszor életveszélyes mellékhatás-profiljuk van, nem ritkán előfordult hirtelen szívhalál, gyerekeknél történt alkalmazásuk során is.

5.1. A depresszió monoamin-elmélete

A depresszió patogenezisében az első, mára klasszikusnak számító neurotransmitter-elmélet Schildkraut monoamin-hipotézise volt, mely szerint a depresszió hátterében a monoaminerg-transzmisszió, elsősorban a noradrenalin transzmisszió deficitje, míg a mánia mögött elsősorban a noradrenalin-transzmisszió túlsúlya áll (Magyar és Szökő 2011/a, Láng és mtsai 1967). Habár ez a csökkent vagy emelkedett monoamin-transzmitterszint feltételezésre épült elmélet a mai tudásunk szerint túlzottan leegyszerűsítettnek, sematikusnak tűnik, egyértelmű, hogy a központi idegrendszer szerotonin és noradrenerg rendszerei diszregulációjának a depresszió patogenezisében

alapvető szerepe van (Rihmer és Pestaloty 2009, Magyar és Szökő 2011/a). A monoamin-teóriának látszólag ellentmondó érv, hogy az antidepresszív szerek farmakológiai hatása, a MAO-enzim vagy a monoamin -visszavétel gátlása a kezelés kezdetekor kialakul, míg az antidepresszív klinikai hatás csak 2-3 héttel később. Ezzel szemben áll azonban az a tény, hogy a noradrenalin- és a szerotonin-szintet növelő antidepresszív hatású szerek száma egyre nagyobb. A patogenezisben valószínűleg jelentősége van még a kolinerg és a GABA-erg transzmisszióknak, valamint egyes neuropeptideknek is (Magyar és Szökő 2011/a).

A klinikai hatás magyarázatát illetően a figyelem napjainkban sokkal inkább a kezelést követő adaptív változásokra, semmint az akut biokémiai hatásokra irányul. Újabb elméletek szerint a kezelés elején a transzmitter-szint a szinapszisban tartósan megnő a visszavétel gátlásával, ami azonnal aktiválja a preszinaptikus autoreceptorokat. Egy idő múlva azonban az autoreceptorok érzékenysége és száma csökken, és ezt követően a monoamin-transzmitter felszabadulásának folyamatos stimulálása eredményezi az antidepresszív terápiás hatásokat. Ezek a változások a klinikai hatás megjelenésével lényegében egy időben következnek be (Magyar és Szökő 2011/a, Neal 2008). Olyan hipotézis is van, hogy a neuronok számának a hippocampusban és a prefrontális kortexben történő csökkenése játszik szerepet a depresszióban, és az antidepresszív szerek a neurogenézist serkentik ezeken a területeken, egy trophikus faktor termelésének a növelése által (Magyar és Szökő 2011/a).

Az antidepresszívumok jelentős részének azonban nemcsak a szerotonerg és noradrenerg rendszer receptoraihoz, hanem más receptorokhoz is (dopaminerg, alfa-1- és alfa-2-, adrenerg, muszkarinerg acetilkolin-receptor, H₁-hisztamin-receptor) van változó mértékű affinitása. Az ezekhez a receptorokhoz való kötődések felelősek a különböző mellékhatások kialakulásáért.

A depressziós állapot korai diagnózisa és a betegek kezelésbe vétele rendkívül fontos feladat, többek között az öngyilkosság-megelőzés szempontjából is. A korai diagnózissal és megfelelő gyógyszeres ellátással az öngyilkosságok jelentős hányada kivédhető.

Az antidepresszív szerekkel kapcsolatban többféle elvárás fogalmazódik meg. Az egyik a minél nagyobb szelektivitás, azaz, hogy csak a megcélzott szerotonerg és/vagy noradrenerg rendszereken fejtsék ki a hatásukat, más neurotranszmitter-rendszerek receptoraihoz ne kötődjenek. Ez egyúttal kedvezőbb mellékhatás-profil is jelent. A betegek között minél nagyobb legyen az adott szerre reagáló ún. „responder-személyek”

aránya az adott diagnosztikus csoportban, továbbá a responder-személyeknél minél nagyobb hatékonyság, lehetőleg teljes tünetmentesség legyen elérhető. Emellett szempont még az antidepresszív hatás minél korábbi kialakulása, valamint, hogy az alkohollal ne, vagy csak minimális interakciót adjanak. A kedvezőbb mellékhatás-profil egyben összefügg azzal az előnnyel is, hogy az adott szer túladagolása esetén (szuicid kísérlet) alacsonyabb a toxicitás és a letalitás veszélye. Habár a modernebb szerek ezeknek a szempontoknak sokkal jobban megfelelnek, egyelőre még nem ismeretes olyan szer, amely mindezen kívánalmakat tökéletesen teljesítené (Rihmer és Pestalicy 2009).

5.2. A antidepresszív vegyületek csoportjai

A monoamin-transzmisszió változását a jelenlegi antidepresszívumok többféle mechanizmussal érhetik el (Rihmer és Pestalicy 2009):

1. a szerotonin- és/vagy noradrenalin-visszavétel (reuptake) gátlásával
2. a monoaminoxidáz enzim gátlásával (MAO-bénítók)
3. a preszinaptikus gátló autoreceptorok működésének antagonizálása útján
4. a posztzinaptikus receptorok működésének fokozása által
5. prekursorok bevitele által kiváltott fokozott neurotranszmitter-szintézissel
6. a szerotonin-visszavétel fokozása által - a hagyományos elméletekbe nehezen beilleszthető módon (tianeptin)
7. a melatoninreceptoron kifejtett agonista hatás révén

Az antidepresszív hatású vegyületeket hatásmechanizmusuk alapján szokták csoportosítani. Eszerint négy fő csoportot szokás megkülönböztetni: reuptake-gátlók, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-bénítók), preszinaptikus autoreceptor-antagonisták és egyéb, atípusos antidepresszívumok (Magyar és Szökő, 2011/a, Neal 2008).

5.2.1. Reuptake-gátlók

5.2.1.1. Triciklikus és tetraciklikus antidepresszív szerek (TCA)

Az antidepresszívumokat is szokták az előbb említett felosztáson kívül, első generációs (hagyományos) és második generációs szerekre felosztani. Ez alapján a tri- és tetraciklikus szerek a hagyományos szerek közé tartoznak. A triciklikus

antidepresszívumok közé tartozik az imipramin, clomipramin, amitriptylin, dibenzepin és a farmakológiai tulajdonságaiban hasonló tetraciklikus szer, a maprotilin.

A noradrenalin- és szerotonin-működésekre hatnak, elsősorban ezeknek a neurotranszmittereknek a transzporter-fehérjéire kifejtett gátló hatáson keresztül. A transzporter-fehérjék felelősek a visszavételért, feladatuk főként a preszinaptikus végződésben a felszabadult noradrenalin és szerotonin inaktiválása és visszaszállítása a preszinaptikus idegvégződésben lévő tároló vezikulákba. Innen azután újabb stimuláció hatására ismét fel tudnak szabadulni. A TCA-antidepresszívumok tehát a noradrenalin és a szerotonin visszavételét gátolják, aminek következtében ezen monoaminok magasabb koncentrációját hozzák tartósan létre a szinaptikus résben és a posztzinaptikus receptorokon (Zeigler Potter és mtsai 2008). Krónikus adagolásukkor a receptorok érzékenységének fentebb leírt adaptív megváltozása is észlelhető (Magyar és Szökő 2011/a). Általában kettős visszavétel-gátlókként működnek, de szerenként különböző mértékű szelektivitással gátolják a noradrenalin és a szerotonin visszavételét.

A TCA-k kémiai szerkezete hasonló a fenotiazinokéhoz. Lényegében a később részletezendő mellékhatásaik is ebből adódnak. A triciklikusok a bennük lévő három benzol-gyűrűről kapták az elnevezésüket. A TCA-vegyületek szájon át történő adagolás esetén, a májon áthaladva *first pass* metabolizmuson mennek keresztül. Ezzel magyarázható, hogy a parenterálisról az azonos dózisé, orális terápiára történő áttérés esetén hatékonyságuk jelentősen csökkenhet. Főként azoknál a szereknél tapasztaltuk ezt, melyeknek a metabolitjai biológiailag inaktívak (például dibenzepin), (Fazekas és Martényi 1993). Az egyszeri orális beadást követően egyébként 2-6 óra alatt érik el a maximális koncentrációt a vérplazmában, ahol jelentős mennyiségben (80-96 %-ban) fehérjékhez kötődnek. Metabolizmusuk során az oldallánc demetilizációja intenzív. Az oldallánc demetilált származékai biológiailag nagyon aktívak lehetnek, sok esetben, farmakológiai szempontból hatásosabbak az eredeti vegyületnél. Általában elsősorban a noradrenalin-reuptake-ot gátolják. A metabolizmus során a gyűrű hidroxilálódik, a hidroxil-csoporton glukoronid-konjugáció képződik, majd a májon keresztül kiürülnek. (Fazekas és Martényi 1993, Magyar és Szökő 2011/a). Egyébként a triciklikus szereknél a terápiás hatásukkal egyértelműen összefüggésbe hozható plazmakoncentrációjuk, azaz terápiás vérszintjük nem ismert. A plazmakoncentrációt egyébként genetikai tényezők, valamint a citokróm rendszeren metabolizálódó egyéb anyagok (más gyógyszerek, alkohol, nikotin) befolyásolják. Vannak lassan és ultrarapid módon metabolizáló

személyek, ami a beállítást megnehezítheti. Mindenesetre, a triciklikusok terápiás indexe szűk, a terápiás értéket 2-6-szor meghaladó vérszinteknél toxikus tünetek jelentkezhetnek, így egy heti gyógyszeradag egyszerre történő bevétele is már halálos lehet. A hosszabb felezési idő miatt a túladagolást követően még napokkal később is magasabb lehet a vérszint, és kialakulhat életveszélyes (például kardiális) szövődmény (Zeigler Potter és mtsai 2008).

A triciklikus szereknek számos mellékhatásuk van, ami többszörös neurotranszmitter-antagonizmusukból következik. Az antimuszkarinerg antikolinerg mellékhatásokból eredő szem-tünetek (látászavar, pupilla-tágulat, akkomodációs zavarok, glaukoma), sokszor kínzó szájszárazság, székrekedés, paralitikus ileus, vizelet-retenció, vizelet-elakadás (főként prosztata-hipertrófiás idős férfiaknál), tachikardia, centrális antikolinerg tünetek (memória-zavar, zavartság, delírium) jelentkezhetnek. Az antihisztamin-mellékhatás következményei a szedatív hatás, álmoság, valamint a testsúly-gyarapodás. Az alfa-adrenerg-gátló hatásuk miatt ortosztatis hipotónia, illetve szexuális funkciózavarok alakulhatnak ki. Csökkentik az epilepsziás görcsküszöböt is. Legveszélyesebb mellékhatásuk a szívizomzatra és annak ingervezető apparátusára gyakorolt toxikus hatásból adódik, ingerületvezetési zavarokat, kamrai aritmiát okozhatnak, jellemzően akut túladagolásuk esetén. Ez utóbbi hatásuk feltehetően a szív egyik kálium-csatornájának blokkolása révén következik be (Magyar és Szökő 2011/a, Zeigler Potter és mtsai 2008, Rihmer és Pestaloty 2009).

Az itt leírt mellékhatások miatt főleg szívbetegnek nem adhatók és idősebb betegeknél is különösen problémás az alkalmazásuk. Megjegyzendő továbbá, hogy az antidepresszív hatás, amint láttuk, a visszavétel-gátlás által elindított kaszkádfolyamatok következménye, melynek kialakulásához rendszerint két-három hétre van szükség, a többszörös receptor-gátlás által okozott mellékhatások viszont közvetlenül a kezelés elkezdésével megjelenhetnek (Magyar és Szökő 2011/a, Zeigler Potter és mtsai 2008).

A fentebb részletezett mellékhatások miatt a TCA-szerek túladagolása mérgező állapotokat okozhat, melynek tünetei enyhébb esetben kipirulás, szájszárazság, vizeletürítési nehézségek, szívritmus-zavar lehetnek, súlyosabb esetben életveszélyes akut mérgező állapot alakulhat ki, izgatottság, mániás állapot, zavartság, görcsök, majd mélyülő tudatzavar, kóma és a légzőközpont depressziója következik be, kamra-fibrilláció és hirtelen szívhalál léphet fel. Tekintettel ezeknek a szereknek a toxicitására, depressziós betegek szuicid veszélyeztetettsége esetén számolni kell ezeknek a szereknek

esetleges fatális következményeivel, ezért 50 dózisonál többet nem szabad számukra hozzáférhetővé tenni, illetve szükség lehet a hozzátartozók bevonására is a gyógyszereszedés kontrolljába (Magyar és Szökő 2011/a, Zeigler Potter és mtsai 2008).

További veszélyforrás, hogy alkohollal együtt súlyos légzésdepressziót okozhatnak, és - főként MAO-bénítőkkel együtt - ún. *szerootonin-szindrómát*. Ennek tünetei: hányinger, hányás, hasfájás, hidegrázás, tremor, reflex-fokozódás, mozgás-inkoordináció, profúz izzadás, magas láz, ingadozó, többnyire magas vérnyomás, zavartság, majd a tudati éberség fokozódó csökkenése (Lane és mtsai 1995, idézi Rihmer és Pestality 2009).

A szerootonin-szindróma kezelésében - a gyógyszerek azonnali elhagyásán kívül -, folyadékpótlás, szerootonin-antagonisták (8-12 mg cyproeptadin), illetve 25-50 mg klórpromazin beállítása jöhetnek szóba (Rihmer és Pestality 2009).

A TCA-vegyületek, főként kispotenciálú hagyományos antipszichotikumokkal együtt adva – pszichotikus szintű depresszió esetén – additív centrális antikolinerg hatásuk révén zavartságot, delíriumot okozhatnak.

Fenti mellékhatásaik, valamint, szuicidium elkövetésére alkalmas toxicitásuk miatt a TCA-szerek ma már nem tartoznak az elsőként választandó antidepresszív szerek közé. Ugyanakkor széleskörű és kifejezett hatékonyságuk folytán mégsem mondhatunk le teljesen az alkalmazásukról (Zeigler Potter és mtsai, 2008).

Bár, fentebb részletezett kedvezőtlen mellékhatás-profiljuk miatt, csak másodsorban választható szerek, indikációs területüket képezi a depressziók lényegében valamennyi formája, amennyiben az elsődlegesen alkalmazandó szerekre nem mutatkozik megfelelő hatás. Az imipramint és a clomipramint ma is alkalmazzák pánik-betegség kezelésére, illetőleg gyermekek enuresis nocturnájának kezelésére, 5-6 éves kor felett, pszichoterápia mellett, átmeneti kiegészítő kezelésként, valamint olykor figyelemhiányos hiperaktivitási zavarban. A megfigyelt hatékonyság ellenére azonban, a magas kockázati tényezők miatt, gyerekeknél történő alkalmazásuk fokozott óvatosságot és körültekintést igényel. A clomipramin és az amitryptilin krónikus fájdalom-szindrómákban, avagy migrénes fejfájás esetén is kedvező hatása lehet (Magyar és Szökő 2011/a).

Az általában hosszú felezési idő miatt napi egyszeri adagban, főként az esti órákban célszerű bevitelük, ilyenkor a szedatív mellékhatás az alvás szempontjából még előnyös is lehet. Az antikolinerg mellékhatások rossz tolerálhatósága miatt azonban közepes és nagyobb adagokat tanácsos napi többszöri bevitelre elosztani (Magyar és Szökő 2011/a).

5.2.1.2. Szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI)

Az SSRI-szerek szerkezete jelentősen eltér mind a triciklikusokétól, mind pedig egymásétól. Az SSRI-vegyületek közé a fluoxetin, a fluvoxamin, a paroxetin, a sertralin, a citalopram és az escitalopram tartozik. Az escitalopram a citalopramnak a hatékony, balraforgató enantiomerjét tartalmazza. Az SSRI-szerek kialakításához a „tisztá”, csak a célzott transzmitter-rendszerre ható antidepresszívumok előállítását megcélzó kutatások vezettek. Elsőként 1991-ben a fluoxetin került piacra az Egyesült Államokban, ezt követően, mind az európai országokban, mind az Egyesült Államokban fölgyorsult az SSRI-szerek fejlesztése. A 90-es években elterjedő SSRI-szerek jelentős hatást gyakoroltak mind az általános orvosi, mind pedig a pszichiátriai gyakorlatra. Korábban az antidepresszív szereket az alapellátásban csak ritkán, és sokszor szubterápiás dózisban alkalmazták. Az SSRI-szerek a 90-es évek vége óta az egész világon a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak, és évente több billió dolláros piacot jelentenek (Shelton és Lester 2008).

Az SSRI-szerek hatásukat a szerotonin-transzporter (SERT) gátlásán keresztül fejtik ki. A szelektivitás tulajdonképpen egy viszonyszámot jelent, vagyis azt, hogy ezek a szerek nagyságrendekkel nagyobb affinitással hatnak a szerotonin-receptorokra, mint a noradrenergerekre illetve dopaminergerekre. A legnagyobb közülük a citalopram reuptake-szelektivitása, mely 99,98 % (Fazekas és Martényi 1993). Ezek a szerek ugyanolyan hatásosak, mint a klasszikus triciklikus szerek, nincsenek azonban azokhoz hasonló, antikolinerg és alfa-1 mellékhatásaik. Ezen kívül toxicitásuk is jóval alacsonyabb, ami a szuicidium eshetősége szempontjából rendkívül fontos. Farmakokinetikájukra jellemző, hogy a gyomor-bél-rendszerből jól felszívódnak, plazmafehérjékhez erősen kötődnek. Lebomlásuk során a májban demetilálódnak, majd elsősorban glukuronsavas konjugációval ürülnek. A fluoxetinnek demetilált metabolitja, a norfluoxetin is hatékony szer, melynek eliminációs felezési ideje többszöröse az eredeti vegyületének. Emiatt a fluoxetin beállításakor a steady-state állapot eléréséhez 4-6 hét szükséges - valamint, aminek gyógyszer-átállításakor lehet fontos szerepe - a szervezetből való kiürüléséhez is ugyanennyi időre van szükség. A többi SSRI-vegyület felezési ideje is hosszú (25-35 óra), ami kedvező módon lehetővé teszi a napi egyszeri (többnyire reggeli) bevételüket (Magyar és Szökő 2011/a).

A gyógyszer-interakció kialakulásának a kockázata az SSRI-szerek közül a citalopramnál a legalacsonyabb és a fluvoxaminnál a legmagasabb (Magyar és Szökő 2011/a). Bár az SSRI-szerek mellékhatás-profilja a TCA-szerekhez képest kedvező, mellékhatásokkal itt is kell számolnunk. Főként a terápia kezdetén jelentkezhet szorongás, izgatottság, fejfájás, alvászavar, remegés, szédülés, vagy esetleg fáradtság, aluszékonyság. Az alvászavar mellékhatás miatt előnyös a reggeli bevétel. Leginkább aktiváló hatású közülük a fluoxetin, kevésbé a sertralin és a citalopram, míg a paroxetinre ez egyáltalán nem jellemző. Viszonylag gyakoriak a gyomorbél-rendszert érintő zavarok is: hányinger, hasmenés, emésztési zavarok, szájszárazság, székrekedés. A hányinger rendszerint csökkenthető a gyógyszer étkezést követő bevitelével. Mindezek a mellékhatások a dózis átmeneti csökkentésével, valamint a fokozatos beállítással csökkenthetők, ritkán indokolják a gyógyszerelés teljes megszakítását (Fazekas és Martényi 1993, Magyar és Szökő 2011/a).

További kellemetlen mellékhatás a szexuális vágy csökkenése, illetőleg a szexuális reakciókészség romlása: csökkent libidó és csökkent orgazmus-készség vagy anorgazmia mindkét nemből előfordul, erektilis illetve labiális diszfunkció is gyakori. Szexuális mellékhatások az SSRI-szedő betegek csaknem felénél kialakulhatnak, több esetben az idő múlásával kifejezett javulást mutatnak, de mintegy 15 %-uknál a szexuális diszfunkció akár tartósan is fennmaradhat, ami gyógyszerelváltást, illetve esetleg kiegészítő gyógyszerelést tehet szükségessé (sildenafil, yohimbin, cyproheptadin). A szexuális mellékhatások döntő oka a szerotonin-visszavétel gátlásában keresendő (Shelton és Lester 2008).

Az SSRI-vegyületek és a MAO-bénítók kombinációja kiválthatja a korábban leírt szerotonin-szindrómát. Ezt különösen a hosszú felezési idejű SSRI-szerről MAO-inhibitorra történő átállításkor kell szem előtt tartani, a kétféle gyógyszerhatás interferálása miatt. MAO-inhibitor beállításával az SSRI-készítmény elhagyását követően legalább két hetet, fluoxetin esetében négy hetet kell várni (Shelton és Lester 2008). Az antidepresszívumok szintje nem kívánatos mértékben megemelkedhet továbbá más gyógyszerekkel való interakció során is, például, amennyiben az illető személy más szérumfehérjéhez kötődő gyógyszereket is szed, vagy olyanokat, melyeknek lebomlása szintén a máj CYP 450 enzimjei segítségével történik (például egyes antipszichotikumok) (Shelton és Lester 2008).

Az SSRI-szerek hirtelen elhagyásakor ún. *diszkontinuitási szindróma* alakul ki. Ennek tünetei szorongás, szédülés, fejfájás, elektromosság-érzés, szorongásos álmok, ingerlékenység, hányinger, hányás, paresztéziák, tremor, esetleg mioklonusok lehetnek. A rövidebb felezési idejű szereknél (például paroxetin) ezek a tünetek gyakrabban jelentkezhetnek. E szindróma elkerülése érdekében az antidepresszívumot lassan, fokozatosan csökkentve szabad csak elhagyni. Egyes esetekben hosszabb felezési idejű SSRI-szer átmeneti beállítására lehet szükség (Shelton és Lester 2008).

Az SSRI-ok terápiás indikációját képezi a depressziók minden formája, emellett a szorongásos zavarok közül a kényszerbetegség, pánikbetegség, szociális és agorafóbia, valamint a generalizált szorongás, az étkezési zavarok közül pedig a bulimia nervosa, továbbá a premenstruációs diszfória.

Újra meg újra felmerülő vita, hogy az antidepresszív szerek fokozzák-e az öngyilkosság kockázatát. 1990-ben Teichner és mtsai 6 olyan betegről számoltak be, akiknél a kezelés kezdetén nem jellemző violens öngyilkossági gondolatok jelentek meg antidepresszív terápia elkezdését követően, és ezek a szerek elhagyását követően is fennmaradtak rövidebb ideig (Teichner és mtsai 1990, idézi Shelton és Lester 2008). Későbbi kontrollált vizsgálatok adatai azonban nem találtak arra vonatkozó bizonyítékokat, hogy az SSRI-ok, akár a TCA-hoz, akár a placebohoz képest fokoznák az öngyilkossági hajlamot (Shelton és Lester 2008). A probléma hátterében inkább az merül fel, hogy bipoláris betegeknél a kezelés kevert állapotot hozhat létre, vagy a hangulat lassúbb javulását megelőzi a pszichomotoros gátoltság oldódása, és a szorongás, agitáció következménye lehet a szuicid kísérlet. A hangulatváltozást megelőző gátoltság csökkenése előfordulhat unipoláris depresszióknál is, vagyis a kezelés bizonyos fázisában az affektív betegek fokozott ellenőrzést igényelnek. A rövid felezési idejű reuptake-gátlók diszkontinuitási reakciókat okozhatnak, ami szintén az öngyilkossági gondolatok megjelenéséhez vezethet (Shelton és Lester 2008). Összességében azonban azt mondhatjuk, hogy az antidepresszívumok alkalmazása az öngyilkossági arány csökkenésével mutat szoros összefüggést (Shelton és Lester 2008).

5.2.1.3. Kettős hatású és szelektív noradrenalin-reuptake-gátló készítmények

Az újabb visszavétel-gátlók egy csoportja egyaránt gátolja a szerotonin- és a noradrenalin-visszavételt. Ilyen a *venlafaxin*, amely alacsonyabb dózisban csak a szerotonin-visszavételt gátolja, napi 150 mg vagy ennél magasabb dózisok esetén viszont jelentkezik a noradrenalin reuptake-gátlás.

Hasonló hatású vegyület a *duloxetine*, amelynek azonban kettős, tehát noradrenerg és szerotonerg hatása dózistól független. Mindkét vegyület erős antidepresszív hatással rendelkezik, és az elsőként választható szerek közé tartozik a hangulatzavarok kezelésében (Magyar és Szökő 2011/a).

Az újabb visszavételt gátló szerek közé tartozik a *bupropion*, mely mérsékelten erős noradrenalin- és dopamin-visszavétel-gátló hatású, míg a szerotonin-visszavételt csak kismértékben gátolja. Több aktív metabolitja van, melyek szintén NA és DA-visszavétel-gátló hatásúak. Antidepresszív hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy a fő hatásmechanizmusa a katekolaminok szinaptikus transzmissziójának fokozásában áll. A mezolimbikus katekolaminokra való hatása alapján feltételezik, hogy hatékony lehet figyelemhiányos hiperaktivitási zavar kezelésében, de egyelőre az ezzel kapcsolatos adatok még megerősítésre szorulnak. Alkalmazzák dohányzásról való leszokás elősegítésére is (Magyar és Szökő 2011/a, Shelton és Lester 2008).

A *reboxetin* a noradrenalin visszavételét gátolja szelektíven (NRI = noradrenalin reuptake inhibitor). Álmatlanságot okozhat, gyenge antikolinerg hatása is van, szívritmuszavart azonban nem okoz, és mellékhatásai jóval kedvezőbbek a TCA-kéinál. A visszavétel-gátlók közé sorolható a *trazodon*, amely gátolja a szerotonin visszavételét és az 5-HT₂ receptort. Rövid felezési ideje miatt a bevétel napi kétszeri elosztása indokolt. Antidepresszív hatása gyengébb, így általában az elsőként választandó szerek hatástalansága esetén alkalmazzák önmagában vagy kiegészítő szerként. Előnye, hogy a terápiás hatása hamarabb, körülbelül egy hét alatt jelentkezik Hasonló szer a *nefazodon*, melynek nincsenek alfa-1 receptor-gátló mellékhatásai, viszont számos gyógyszer-interakciót eredményezhet (Magyar és Szökő 2011/a, Shelton és Lester 2008), Magyarországon jelenleg nincsen forgalomban.

5.2.2. Monoaminoxidáz inhibitorok (MAOI)

A MAO-inhibitorok a triciklikus szerekhez hasonlóan, de azoktól eltérő mechanizmus révén, a katekolaminok lebontásában fő szerepet játszó monoaminoxidáz-enzim gátlásán keresztül emelik a szinapszisban a monoaminok, elsősorban a noradrenalin és szerotonin koncentrációját. Ezáltal javítják a szinaptikus ingerületátvitel esélyeit. A monoaminoxidáz-enzimnek két formáját ismerjük, a MAO-A és MAO-B izoenzimeket. A MAO-A enzim elsősorban a szerotonin és a noradrenalin lebontásában, míg a MAO-B a feniletilamin és a dopamin lebontásában vesz részt. Mindkettőnek közös szubsztrátja a tiramin és a dopamin. A MAO-bénítók feloszthatók aszerint, hogy csak a MAO-A gátlásában (clorgylin), vagy csak a MAO-B gátlásában (selegilin) vesznek-e részt szelektíven, avagy, nem szelektíven hatva, mindkét típust gátolják (Magyar és Szökő 2011/a).

A MAO-inhibitorok egy másik szempont, vagyis a gátlás típusa szerint, reverzibilis és irreverzibilis csoportba oszthatók. Az irreverzibilis MAO-gátlók szorosán kötődnek az enzimhez, azt állandó gátlás alá vonva, mely miatt az eredeti aktivitás visszaállásához új MAO-termelődésre van szükség, ami általában több hetet vesz igénybe. A reverzibilis gátlók a kompetitív gátláshoz hasonlóan működnek, vagyis a hatásuk mindig az adott pillanatban jelenlévő koncentrációjuk függvénye. Esetükben ezért a MAO-aktivitás visszaállásához csupán néhány órára van szükség (Zeigler Potter és mtsai 2008).

A legelső MAO-gátló készítmények - mint a Magyarországon is 1960 és 1995 között Nuredal néven forgalomban lévő nialamid - igen hatékony antidepresszívumnak bizonyultak, különösen a triciklikus szerekre nem reagáló betegek esetében. Ez a hatás valószínűleg a bizonyos agyi területeken kifejtett dopaminszintet emelő hatásukkal volt összefüggésben. A nem-szelektív, irreverzibilis MAO-bénítók esetében azonban a „sajtreakció”, súlyos hipertóniás krízis elkerülése érdekében a magas tiramin-tartalmú ételek (sajtok, belsegek, füstölt halak, fermentált húselekek, mint például szalámi, vörösbor, sör, csokoládé, kávé, kóla, banán, stb.) kerülését magába foglaló erős diétára volt szükség. Ezeket a szereket éppen a véletlenszerű vagy öngyilkossági céllal előidézhető diéta-hibából adódó súlyos következmények miatt vonták ki a forgalomból, az újabb, kevesebb mellékhatással járó készítmények megjelenését követően (Rihmer és Pestalicy 2009).

A MAO-B enzimet szelektíven gátló szerek (a Jumex néven forgalomban lévő selegilin) antidepresszív hatása gyenge, mivel sem a noradrenalin, sem a szerotonin metabolizmusát nem gátolják számottevően. Dopamin-metabolizmust gátló hatása miatt a selegilinnel elsősorban a Parkinson-kór kezelésében van jelentősége. A szelektív MAO-B szereknél sajt-reakcióval nem kell számolni.

Hazánkban ma a MAO-gátlók közül antidepresszívumként a reverzibilis, szelektív MAO-A-gátló *moclobemid* van forgalomban.

A reverzibilis MAO-A-készítményeket a korábban MAO-bénító elnevezéshez asszociálódott kellemetlen és veszélyes szövődmények miatt eltérő néven RIMA-készítményként (Reversible Inhibitor of Monoaminoxidase-A) tartják nyilván (Rihmer és Pestaloty 2009).

5.2.3. Preszinaptikus autoreceptor-antagonisták

A triciklikusokra emlékeztető tetraciklikus formájú *mirtazapin* a preszinaptikus alfa-2 autoreceptorok gátlásán keresztül fokozza a noradrenalin felszabadulását, és indirekt módon a szerotonin felszabadulását is serkenti. Tehát tulajdonképpen kettős hatású antidepresszívum, csak más mechanizmussal. Szintén alfa-2 autoreceptor antagonistá vegyület a mirtazapinhoz hasonló kémiai szerkezetű és farmakológiai tulajdonságú *mianserin*. Gyengébb antidepresszív tulajdonsága miatt az elsőként választott antidepresszív szerek hatástalansága esetén, illetve azok kiegészítéseképpen, avagy az alvás javítása érdekében rendelik (Magyar és Szökő 2011/a).

5.2.4. Egyéb, atípusos antidepresszívumok

A *tianeptin* hatásmechanizmusa nem ismert, a szerotonin visszavételt az agykérgi neuronokban és a hippocampusban fokozza, ezáltal csökkentve a szerotonin-forgalmat. Jelentős anxiolitikus hatása van, mely miatt gyakran alkalmazzák szorongásos depressziós, valamint szomatizációval együttjáró szorongásos tünetek, továbbá alkohol-betegek szorongásos, depressziós, vagy megvonásos tüneteinek kezelésére (Magyar és Szökő 2011/a).

Az *agomelatin* a melatoninerg rendszeren ható új hatásmechanizmusú gyógyszer. A melatoninerg 1-es és 2-es receptorok agonistája, emellett 5-HT_{2C} receptor antagonistá hatása is van. Fokozza a dopamin és a noradrenalin felszabadulását a frontális kortexben.

A felborult cirkadián ritmus helyreállításában is fontos szerepe van. Rövid időn belül felszívódik, felezési ideje rövid, 1-2 óra. Mellékhatásai többnyire enyhék és átmenetiek (Magyar és Szökő 2011/a).

Megemlítendő továbbá az orbáncfűkivonat (extractum *Hiperici herbae*), mely több komponenst is tartalmaz. Gyógyszernek nem minősülő természetgyógyászati készítmény, mely antidepresszív hatást valószínűleg a noradrenalin és szerotonin-visszavétel gátlásán keresztül fejt ki. Enyhe depressziókban alkalmazzák. Mellékhatások gyomorbélpanaszok, nyugtalanság, fejfájás, szexuális zavar, nagyobb dózisban fényérzékenység formájában előfordulnak. Ezen túlmenően a gyógyszerinterakciók veszélye sem csekély (fogamzásgátlók, alvadásgátlók, stb.) (Magyar és Szökő 2011/a).

5.3. A forgalomban lévő legfontosabb antidepresszív szerek

5.3.1 Triciklikus antidepresszív szerek (nem szelektív monoamin-visszavétel-gátlók)

Az *Amitriptylin* (Teperin) erősebben szerotonerg hatású vegyület, aktív metabolitja, a nortriptylin viszont gyakorlatilag szelektív noradrenalin-visszavétel gátló, így tehát kettős hatású szer. Erős α_1 -adrenerg, H_1 - és muszkarinerg-gátló hatásából adódó sok mellékhatása miatt alkalmazása mára erősen háttérbe szorult. Kezdő adagja: 25-50 mg/nap, átlagos beállított dózisa 125-175 mg, néhány esetben magasabb, maximálisan 250-300 mg is adható. A főleg kezdetben jelentkező erős szedáció miatt célszerű este adni nagyobb adagokat. A plazmában csúcskoncentrációját 2-7 óra alatt éri el, felezési ideje 10-28 óra. Idős vagy szomatikusan érintett betegek esetén kerülendő (Rihmer és Pestaloty 2009, Pharmindex Plus 2014). Serdülők esetében alacsonyabb adagok adandók még fokozottabb ellenőrzéssel a mellékhatások nagyobb kockázata miatt, 12 éves kor alatt nem adható. Terhesség és szoptatás alatt az alkalmazási leírásban foglaltak szerint egyértelműen ellenjavallt (Pharmindex Plus 2014), terhességi kockázati kategóriája C fokozatú (lásd 14. fejezet). Súlyos anyai depresszióban esetleg mérlegelni kell az anya pszichiátriai kockázatát és a magzat első 3 hónapon belüli esetleges károsodásának, illetve a harmadik trimeszterben való alkalmazás esetén jelentkező újszülött-szindróma károsodásainak kockázati súlyát (Stahl 2006/b).

Az *Imipramin* (Melipramin) az elsőként felfedezett visszavétel-gátló szer, hatékonyságát az újabb szerek sem haladják meg. NA- és 5-HT-RI, α_1 -, H_1 -, és M-gátló hatása is van,

ebből adódóan kettős hatású antidepresszívum, de anticholinerg mellékhatásai, valamint orthostaticus hypotonia, tachycardia gyakoriak. Terápiás dózisa 75-200 mg, átlagosan 175-200 mg, amit 25-75 mg-ról fokozatosan emelve kell beállítani. Kivételesen 300 mg-ig emelhető. Az adagot illetve magasabb dózisok esetén annak nagyobb részét célszerű este bevenni. A fenntartó adag általában 50-100 mg naponta. Felezési ideje 8-16 óra. Metabolitja, a desimipramin is aktív hatású vegyület. Gyermekeknek is adják 6 éves kor felett alacsony dózisban depresszió vagy enuresis nocturna kiegészítő kezelésére, gyermekek esetén dózisa a 2,5 mg/testsúlykg-ot nem haladhatja meg. Terhességben és szoptatásban ellenjavallt (D kategória, vannak bizonyítékok néhány esetben embrionális károsodásra) (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

A *clomipramin* (Anafranil) imipramin-származék, döntően a szerotonin-visszavételt gátolja, a noradrenalin-visszavételre hatása csak kis mértékben van. Anticholinerg és α_1 -receptor-blockoló hatása van, de a többi TCA-hoz képest csekély mértékben (Rihmer és Pestaloty 2009). Kedvező mellékhatásprofilja következtében az SSRI-szerek elterjedéséig erősen preferált szer volt, ezt követően alkalmazása visszaszorult, de mindmáig a leginkább alkalmazott szer a TCA-vegyületek közül, nemcsak depresszióban, de a szorongásos zavarok (pánik-zavar, kényszerbetegség, fóbiák) és a narcolepsia kezelésében is. Kezdő adagja 25-75 mg, napi többszöri adagolással vagy a retard tablettá estí bevételével. Általános adagja 100-150 mg, egyes esetekben (súlyos depresszió, kényszerbetegség) adható maximális dózisa 250, esetleg 300 mg, a nagyobb dózisok lehetőleg esti adásával. 10, 25 és 75 (SR) mg-os tablettá formájában van forgalomban, valamint cseppinfúzióban is alkalmazható: 75-150 mg 300-500 ml izotóniás oldatban 1,5-3 óra alatt. Eliminációs felezési ideje 12-36, átlagosan 21 óra, aktív metabolitjáé 36 óra. Gyermek- és serdülőkorban enuresis nocturna és hiperaktivitás kezelésében hatékony lehet, kényszerek kezelésében bizonyítottan hatékony, a többi indikációra nincs elegendő bizonyíték. Alkalmazása ezért ebben a korban egyéb kórképekben és 5 éves kor alatt ellenjavallt. Maximális dózisa 3 mg/tskg. Fokozott ellenőrzés és a várható előnyök és mellékhatások mérlegelése szükséges. A terhességi magzatkárosító kockázatok tekintetében C kategóriájú (lásd 14. fejezet). A harmadik trimeszterben történt alkalmazást követően, mint általában a TCA-knál, az újszülöttnél a szülés utáni órákban vagy néhány napban megvonási tünetek, légzési problémák, colica, tompultság vagy irritabilitás, izomtónus-rendellenességek, esetleg konvulziók léphetnek fel. A szülés

várható időpontja előtt 7 héttel tanácsos elhagyni akkor is, ha alkalmazására az előnyök és hátrányok mérlegelése alapján sor kerülne (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

A triciklikusokhoz hasonló szerkezetű és hatású tetraciklikus *maprotilin* (Ludiomil) 10, 25, 75 mg-os tabletta formájában van forgalomban. Gyakorlatilag szelektív noradrenalin-visszavétel gátló hatással rendelkezik, de H_1 , α_1 , kisebb mértékben M_1 receptorgátló hatása is van. Mellékhatásai ebből adódnak, továbbá a göreshajlamot is fokozza. Felezési ideje 27-58 óra. Indikációs területébe a különféle depressziók tartoznak. Terápiás dózistartománya 75-150 mg, általában esti bevétellel. Bár az alkalmazási leírás magasabb dózisokat nem javasol, pszichiátriai tankönyvekben leírtak szerint egyes súlyosabb esetekben magasabb dózisok is (maximum 200-300 mg) adhatók (Rihmer és Pestaloty 2009). Gyermekek- és serdülőkorban nem javasolt, idősebb korban is mára már más szerek az elsődlegesen választandók, de alkalmazás esetén is alacsonyabb dózisok javasoltak (Pharmindex Plus 2014). Teratogén hatására nincs adat, de biztonságos alkalmazása sem bizonyított a terhesség alatt (B kategóriás, lásd 14. fejezet). Lehetőség szerint különösen az első trimeszterben és a szülés előtti 7 hétben kerüljük.

A *trimipramin* (Sapilent) az ötödik Magyarországon még forgalomban lévő TCA-vegyület. Szerotonin- és noradrenalin-visszavétel gátló hatása mellett α_1 , H_1 és M_1 receptor kötődéséből adódó mellékhatásokkal rendelkezik más triciklikus szerekhez hasonlóan. Erős szedatív hatása szorongás, nyugtalanság, alvászavar kezelésére teszi alkalmassá, főként este adva. Gyermekekben, terhesség (C-kategória – lásd 14. fejezet) és szoptatás alatt nem javasolt. 50-75 mg kezdőadagról indulva 150-300 mg dózis állítható be, a fenntartó adag 75-150 mg. Összességében a modernebb vegyületek megjelenése óta alig használjuk.

5.3.2. Szelektív szerotonin-reuptake-gátló (SSRI) antidepresszív szerek

A *fluoxetin* (Prozac, Floxet, Apo-Fluoxetin) volt az első SSRI-típusú vegyület, amely az USA-ban Prozac néven került forgalomba. A gyógyszer, illetve generikumai 10 és 20 mg-os tabletta, valamint 20 mg/5 ml-es oldat formájában található meg a piacon. Bevétele után aktív metabolittá alakul (norfluoxetin). Mind az alapvegyület, mind pedig metabolitja relatív SSRI hatású. Kezdő dózisa 20 mg, mely 10-20 mg-onként 40-60 mg-ig emelhető. A korábban egyes esetekben alkalmazott még magasabb dózisok (80 mg) mellett több mellékhatást észleltek. Plazma-csúcskoncentrációját az első bevétel után 4-8

óra alatt éri, felezési ideje hosszú, 4-6 nap, a norfluoxetin metabolit 7-15 nap, ezért abbahagyását követően a diszkontinuitási szindróma esélye csekély. Erős (95-98%) plazma-fehérjekötődés jellemzi. A CYP 450 2D6 és 2C, kevésbé 1A2 és 3A4 enzimek inhibitora. Indikációját a depresszió, bulimia nervosa, kényszerbetegség, pánik-szindróma és premenstruális dysphoria képezik (Shelton és Lester 2006). 8 éves kor feletti gyermeknek depresszió, OCD esetén, különösen, ha a pszichoterápia nem hatékony, alacsonyabb dózisban adható, serdülőknek a felnőttekével azonos dózist adnak. 18 éves kor alatt a szuicid és agresszív viselkedés magasabb kockázata miatt fokozott ellenőrzés szükséges. A hosszabb távú (2 hónapot) meghaladó tartamú kezelés hatásairól a fejlődésre (testmagasság, pubertás késése) vonatkozóan nem áll kellő adat rendelkezésre. Mint a többi SSRI-nál is, az első trimeszterben történő alkalmazás mellett nagyobb a szív- érrendszeri fejlődési rendellenességek kockázata, míg a késői terhességben való alkalmazás mellett a légzési és tüdőszövődmények, valamint a megvonási tünetek (nyugtalanág, tremor, alvászavar, hipotónia, szopási nehézség) gyakoribbak. (C-kategóriába tartozik - lásd 14. fejezet) Előbbiek miatt nem javasolt a rendelése, különösen a terhesség elején és végén. Szoptatás alatt is ellenjavallt (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

A *sertralin* (Zoloft, Sertralin, Serlift, Sertadepi, Stimuloton, Sertagen, Asentra) 1992. óta van forgalomban. A legszélesebb körben használt antidepresszív szer, indikációs területe a depresszióon kívül a kényszerbetegség, pánikzavar, poszttraumás stressz-zavar, szociális fóbia és premenstruális diszfória. Kevés mellékhatása van, jól tolerálható. Kezdő adagja általában 50 mg, mely fokozatosan emelhető, szükség esetén 200 mg-ig. A plazma-csúcskoncentráció eléréséhez 6-10 óra szükséges, plazmaprotein-kötődése 97%-os, eliminációs felezési ideje 26 óra, így napi egyszeri bevétel elégséges. Igen hatékonyan gátolja a szerotonin-visszavételt, elsődleges metabolitja (dezmetil-sertralin) is hatékony SERT gátló. Gátló hatása a NA-transzporterre gyenge és még gyengébb a DA-visszavételre (Shelton és Lester 2008). Elhagyására fokozatosan kell, hogy sor kerüljön a diszkontinuációs szindróma elkerülése végett. 6-17 éves korban csak OCD kezelésére javasolt, mert arra bizonyítottan hatékony, viszont alkalmazása mellett a szuicid kockázat megnőhet és a fejlődésre vonatkozó hatásokról sincsenek megbízható adatok. Terhességben C-kategóriájú kockázat áll fenn, lényegében a fluoxetinnél leírtaknak megfelelően. Az előnyök és hátrányok mérlegelése döntő, de inkább ne alkalmazzuk. Szoptatáskor ellenjavallt. (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

A *paroxetin* (Seroxat, Paroxat, Rexetin, Paretin, Parogen, Apodepi, Paroxetin) igen erős SSRI-hatású, erős szelektivitást, azaz magas SRI/NRI arányt mutató vegyület. Dózisa 20-40, néhány esetben 60 mg. Általában 20 mg-os tablettában van forgalomban, de 30 és 40 mg-os is létezik egyes gyógyszerekből. Indikációs területe hasonló a többi SSRI-szeréhez. Plazma-csúcskoncentráció ideje az első bevétel után 3-8 óra, eliminációs felezési ideje 36 óra. Plazmaprotein-kötődése 95%. Gyenge antimuszkarinerg hatása miatt szájszárazság, obstipáció néhány betegnél jelentkezhethet, H₁-antagonizmusa álmoságot okozhat. 18 éves kor alatt hatása nem bizonyított, úgy tűnik viszont, hogy a szuicid kockázatot a hasonló szerekénél jobban megemeli, így ellenjavallt (Shelton és Lester 2008, Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014). Terhesség alatt kerülendő, a kockázati tényezők D fokozatúak. Az első trimeszterben alkalmazva a kardiovaszkuláris kockázatok emelkedését (1%-ról 2%-ra) mutatták ki. Az anyatejben koncentrációja alacsony, ezért a leírás alapján mérlegelhető adása, de a csecsemőben jelentkező mellékhatások (nyugtalanosság, szedáció) kockázata miatt inkább kerülendő.

A *citalopram* (Seropram, Citapram, Citagen, Citalodep, Dalsan, Serotor, Zyloram, Citalopram) és az *escitalopram* (Cipralex) hatékony és szelektív SSRI-szer, NA- és DA-transzporterekre hatásuk elhanyagolható és csekély kötődésük van a többi receptorhoz is (H, ACh). A citalopram dózisa 20-40 mg, míg a csak hatékony enantiomerjét tartalmazó escitalopramé a fele, 10-30 mg. A szérumban a maximális koncentráció 3-4 óra alatt alakul ki, a plazmaprotein-kötődés 55-77%, az escitalopramé 56%, a citalopramé 80%. A felezési idő 36 óra. Kedvező mellékhatásprofilja miatt idős korban is alkalmazható. Serdülő és gyermekkorra vonatkozóan nincsenek megbízható adatok, korábban depresszióban és OCD-ben javallták, de úgy tűnik, hogy ebben a korosztályban fokozza a szuicid és agresszív viselkedés kockázatát (Stahl 2008/b, Pharmindex Plus 2014), ezért elsődlegesen nem javasolt. Terhességi kockázata C fokozatú (lásd 14. fejezet), lényegében a többi SSRI-hoz hasonló kockázattal kell számolni. Szoptatás alatt szintén ellenjavallt.

A *fluvoxamint* (Fevarin 50 és 100 mg tbl.) Európában 1984.óta forgalmazzák, az Egyesült Államokban csak OCD-re van elfogadva (felnőttek és gyermekek kezelésében egyaránt). Magyarországon a Fevarin volt az első piacra kerülő SSRI-készítmény. Hatékony SSRI, NA-transzmisszióra minimális hatása van. Számos CYP450 enzimet gátol, aminek a gyógyszerkölcsonhatások szempontjából lehet negatív következménye. Fehérje-kötődése 77%, plazma-csúcskoncentráció eléréséhez 2-8 órára van szükség, felezési ideje 15 óra.

Adagja 50 mg-ról indulva általában 150-200 mg naponta. Oxidatív deamináció és demetiláció útján bomlik le számos inaktív metabolittá. Gyermekek és serdülőkorúak esetén csak kényszerbetegségben javasolt az alkalmazása. Terhességi kockázati faktora C fokozatú, a többi SSRI-nál leírtak vonatkoznak rá. Szoptatás alatt kontraindikált.

5.3.3. Kettős hatású (szerotonin- és noradrenalin- visszavételt gátló) antidepresszívumok

A *venlafaxin* (Efectin, Falven, Faxiprol, Fobiven, Jarvis, Olwexya, Venlagamma, Venlafaxin, Velaxin), a szerotonin- és a noradrenalin-taranszporter fehérjére kifejtett gátló hatása által ezen transzmitterek visszavételét gátolja (a NA-ét magasabb dózisban), a dopamin-reuptake-ot pedig gyengén gátolja. Mind az alapvegyületnek, mind elsődleges metabolitjának (O-dezmetil-venlafaxin) relatíve magas a plazma és a cerebrospinalis folyadékbeli koncentrációja. Fehérjekötődése relatíve alacsony és nincs jelentős kölcsönhatása a CYP 450 enzimekkel sem, ezért jelentős gyógyszer-interakciós következményekkel általában nem kell számolnunk. Dózisa (37,5)-75 mg kezdődózisról emelhető napi 375 mg-ig. Felezési ideje rövid (6-7óra), sőt aktív metabolitjának, az O-dezmetil-venlafaxinnak is csak 5-11 óra a felezési ideje (Magyar és Szökő 2011/a), ami napi kétszeri bevételt tesz szükségessé. A retard-készítmények azonban napi egyszeri bevétellel rendelhetők. A tabletták 50 mg-osak, míg a retard kapszulák leginkább 75 mg, de némelyek 37,5 mg, illetve többek 150 mg hatóanyagot tartalmaznak. A mellékhatások között – a rövid felezési idő miatt - a korábban leírt diszkontinuitási szindróma, valamint a többnyire enyhe, de néhány esetben (főként magasabb dózisoknál) komolyabb vérnyomás-emelkedés említendő, mely a kezelés leállítását teheti szükségessé (Shelton és Lester 2008). Ezt leszámítva, miután az egyéb receptorokra (muszkarin, hisztamin, adrenerg) érdemben nem fejt ki hatást, mellékhatás-profilja lényegében az SSRI-szerekéhez hasonló (Magyar és Szökő 2011/a). A terhesség és a szoptatás alatti alkalmazására ugyanaz vonatkozik, mint az SSRI-okéra, kockázati kategóriája „C” (lásd 14. fejezet). Bár vannak adatok a gyerekkori depresszió, szorongás, ADHD kezelésében pozitív hatásairól (Stahl 2006/b), az alkalmazási leírás rendelését 18 éves kor alatt nem javasolja (Pharmindex Plus 2014) a nem kellően alátámasztott hatékonyság és a mellékhatások (szuicid kockázat) fokozott veszélye miatt (Shelton és Lester 2008).

A *duloxetine* (Cymbalta) tartozik még ebbe a csoportba. Ritkábban okoz vérnyomás-emelkedést, fájdalomcsökkentő hatása kifejezettebb. NRI hatása alacsonyabb a

venlafaxinénál. Dózisa napi 30-120 mg, napi egyszeri bevétellel, mellékhatásként hányinger, fejfájás, étvágycsökkenés, szájszárazság, szédülés, aluszékonyság jelentkezhethet, többnyire csak a kezelés kezdetén. Májenzim-aktivitás-emelkedést, sárgaságot, májkárosodást okozhat, többnyire a kezelés elején, ezért májbetegségben, más hepatotoxikus kockázatú gyógyszerek mellett ne adjuk. Elhagyása fokozatosan történjék, mint minden más antidepresszív szeré is. Terhességi kockázati kategóriája „C”, szoptatás alatt kerülendő. Gyermekkorai alkalmazására vonatkozóan nincsenek megbízható adatok.

A *reboxetin* (Edronax) szelektív NRI. Napi 2-5 mg dózisban az imipraminnal azonos hatású, bár ezt több vizsgálat később kétségbe vonta. Napi 2x4mg (max 12 mg) napi dózisban alkalmazható. Mellékhatások között gyakori szédülés, fejfájás, inszomnia, izzadás, palpitáció, hypotonia, tachycardia, szájszárazság, hányinger, obstipáció, vizelési nehézségek, ejakulációs fájdalom, ejaculatio retardata fordulnak elő (Shelton és Lester 2008). 18 éves kor alatt alkalmazása kontraindikált a fokozott öngyilkossági és agresszivitási veszély miatt, valamint a fejlődésre való hatásai sem tisztázottak. Terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

5.3.4. Egyéb visszavétel-gátló szerek

A *bupropion* (Wellbutrin, Elontril) mérsékelten erős NA- és DA-RI hatású vegyület, SSRI hatása elhanyagolható. Aktív metabolitjai (legalább 2) is hasonló hatásúak. Fokozza a katekolaminok szinaptikus felszabadulását. Egyedi tulajdonságaként alkalmas depresszióban az anergia, fáradékonyság, csökkent aktivitás, fokozott alvási igény, anhedonia kezelésére, sőt a dohányzás-leszoktatásban és a mezolimbikus katekolaminokra gyakorolt hatása által az ADHD kezelésében is szóba jön. Kedvező mellékhatás-profilja mellett olykor álmatlanságot, izgatottságot, szédülést, hányingert, elhúzódó merevedést (priapizmus) okozhat, főleg magasabb dózisok esetén a görcskésztséget is fokozhatja, ezért epilepsziában kontraindikált. Dózisa 150-300 mg. Szexuális diszfunkciót nem okoz, SSRI augmentáció mellett azok szexuális mellékhatásait csökkenti. Nem okoz testsúlynövekedést. Bipoláris betegeknél ritkábban okoz rapid ciklust (Shelton és Lester 2008). 18 éves kor alatt, terhesség és szoptatás alatt a leírás szerint ellenjavallt (Pharmindex Plus 2014), bár FDA B kategóriájú (lásd 14. fejezet) és egyes vélemények szerint mind a terhesség alatt, mind serdülőkorban szigorúbb ellenőrzés mellett adható az előnyök-hátrányok mérlegelése alapján (Stahl 2006/b)

A *trazodon* (Trittico) triazolopiridin származék, mely kb. 1 hét alatt hatékony a szorongással, alvászavarral járó depresszió kezelésében. A szerotonin-viszavételt gátolja, továbbá 5-HT₂-antagonista, amivel összefüggésbe hozzák fenti hatásait és a szexuális diszfunkció hiányát. NRI hatása és antikolinerg hatásai nincsenek, ezért szomatikus problémák esetén, idős korban is alkalmazható. Rövid felezési ideje miatt retard készítmény formájában van forgalomban. Dózisa 150 mg este vagy 300 mg reggel-esti elosztásban. A Trittico AC retard tabletták 75 vagy 150 mg hatóanyagot tartalmaz. Gyermekek- és serdülőkorban nem javallt a gyakoribb szuicid gondolatok, agresszív megnyilvánulások miatt. Terhességi kockázati szintje C-kategóriás, főként az első trimeszterben javasolják a gyógyszer mellőzését. A harmadik trimeszterben való alkalmazás során a korábban leírt újszülött-tünetek várhatók. Szoptatás alatt ne alkalmazzuk (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

5.3.5. Reverzibilis monoaminoxidáz-gátlók (RIMA)

A MAO-gátló antidepresszívumok közül a szelektív reverzibilis MAO-A bénító *moclobemid* (Aurorix, Mocrim) van jelenleg Magyarországon forgalomban. Dózisa: napi 300-600 mg, a tabletták 150, illetve 300 mg hatóanyagot tartalmaznak. A TCA-kal azonos mértékű antidepresszív hatás mellett szignifikánsan jobb tolerálhatóság jellemzi. A moclobemid mellékhatás-profilja kedvező, habár szájszárazság, izzadás, fejfájás, aluszékonyság, gyomorbél-tünetek, hasi diszkomfort-érzések, tremor, látás- és alvászavarok előfordulhatnak, viszonylag ritkán és többnyire a kezelés megszakítását nem indokló mértékben. A gyógyszerbeállítást alacsonyabb dózissal kezdjük, és szükség esetén azt fokozatosan növeljük. Indikációs területe a depresszív szindrómák mellett a szociális fóbia. Rövid felezési ideje (2-4 óra) és reverzibilis enzim-gátló hatása miatt az adagját napi két-három részre kell elosztani, de 16 óra után nem adjuk, mert az alvást megzavarhatja. Jó tolerálhatósága miatt időskorban is adható (Fazekas és Martényi 1993, Magyar és Szökő 2011/a). Gyermekekben ugyanakkor, megfelelő klinikai adatok hiányában, nem ajánlott. Terhességben magzati károsodásra nincsenek adatok, az anyatejbe bekerül, megbízható adatok hiányában általában nem javasolt, legfeljebb az előnyök és hátrányok mérlegelése alapján (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014). Rövid felezési ideje miatt elhagyását követően 1 nap szünet után beállítható SSRI-szer (Rihmer és Pestalicy 2009).

A szelektív MAO-B-bénítő *selegilin* (Jumex) 5-10 mg/die dózisban Parkinson-kórban és Alzheimer-kórban alkalmazott szer. Habár antidepresszív hatása igazolt, de annak gyenge mértéke miatt antidepresszív szerként nem alkalmazzuk.

5.3.6. Preszinaptikus autoreceptor-antagonisták: mirtazapin, mianserin

A *mirtazapin* (Remeron, Mizapin, Mirzaten, Mirtazapin, Mirtadepi, Mirtastad, Yarocen) 15-30-45 mg-os tablettában, illetve szájban oldódó tablettában van forgalomban. Hatásmechanizmusának legfontosabb része a noradrenerg alfa-2 receptor-gátlás, de ezen kívül az 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} és 5-HT₃, valamint a H₁ receptorokat is blokkolja. Ezeknek a hatásoknak köszönhető jó anxiolitikus hatása, továbbá, hogy ritkán okoz szexuális diszfunkciót. A hisztamin-gátlás felelős az alvásjavító hatásért, továbbá a szedatív, étvágyfokozó, súlygyarapodást elősegítő mellékhatásokért (Shelton és Lester 2008). A CYP450- enzimekre gyakorolt csekély hatása miatt a gyógyszer-interakciók veszélye alacsony mértékű (Pharmindex Plus 2014, Magyar és Szökő 2011/a).

Szokásos dózisa: 15-45 mg, felezési ideje: 20-40 óra. Hosszú felezési ideje és szedatív mellékhatása miatt napi egyszeri, esti bevétele indokolt. Megközelítőleg lineáris farmakokinetika jellemzi. 18 éves kor alatti alkalmazását nem javasolják a fokozott öngyilkossági gondolatok miatt. Terhességi kockázata C kategóriájú (lásd 14. fejezet), általánosan nem javasolt, főleg az első és az utolsó trimeszterben nem. Utóbbi esetben újszülöttkori megvonási szindróma jelentkezhethet. Az anyatejbe kiválasztódik (Stahl 2006/b, Pharmindex Plus 2014).

A *mianserin* (Tolvon, Miagen) 10, 30, 60 mg-os tablettás kiszereleésben kapható. Tetraciklikus vegyület, preszinaptikus α 2-blokkoló antidepresszívum. Noradrenerg autoreceptor antagonizmus révén a szinapszisokban növeli a noradrenalin koncentrációját. 5-HT_{1A}-agonista és 5-HT₂₋₃ antagonist. Mellékhatásai antihisztaminerg (H₁), anti-alfa₁, kisebb mértékben antimuszkarinerg (M₁) jellegűek. Szükséges terápiás dózis: 60-120 (esetleg 150) mg este, kezdő adag: 30-60 mg. Felezési idő: 30-32 óra. Csak felnőtteknek javasolt, a terhesség és szoptatás alatt is ellenjavallt.

5.3.7. Egyéb antidepresszívumok: tianeptin, agomelatin

A *tianeptin* (Coaxil, Aneptinex, Tialera) a szerotonin visszavételt fokozva csökkenti az 5-HT forgalmat. Szokásos dózisa: 25-50 mg. A hippocampus pyramissejtjeinek aktivitását, regenerálódását és a kérgi neuronok és a hippocampus 5-HT felvételét serkentve fejti ki a hatását (állatkísérletek adatai alapján). Magas fehérjekötődés jellemzi. Mellékhatásai között álmatlanság, szédülés, remegés, szívdobogás, gyomorbél-panaszok szerepelnek, általában azonban enyhébb mértékben. Gyerekkorban adva súlyos mellékhatásai vannak: álmatlanság, szédülés, remegés, szívdobogás, extraszisztolék, és különböző gasztointesztinális panaszok. Felezési ideje 2,5 óra, a rövid felezési idő miatt napi többszöri adagolás indokolt. Javallatai között major depresszió, valamint jelentős anxiolitikus hatása miatt szomatizációs tünetek, alkoholisták - különösen megvonáskor fellépő - szorongásos-depressziós tünetei szerepelnek. Serdülőknél, terhesség és szoptatás alatt nem javasolt.

Az *agomelatin* (Valdoxan) szokásos napi adagja 25-50 mg, este. A melatoninerg 1-es és 2-es receptorok agonistája, emellett 5HT_{2c} receptor-antagonista hatása is van. Fokozza a dopamin és a noradrenalin felszabadulását a frontális cortexben. A felborult cirkadián ritmus helyreállításában is fontos szerepe van. Pozitív fáziseltoló hatásaként érvényesül az alvásfázis előrehozása, a melatonin termelés, a testhőmérséklet-csökkenés elindítása. Rövid időn belül felszívódik, felezési ideje rövid, 1-2 óra. Mellékhatásai többnyire enyhék és átmenetiek, leggyakrabban émelygés, egyéb gyomorbél-rendszeri tünetek, szédülés, fejfájás, álmatlanság, szorongás jelenhetnek meg (Magyar és Szökő 2011/a, Pharmindex 2014). Kiemelendő, hogy beállításkor a gyakori májenzim-eltérések miatt rendszeres nyomonkövetés (6.-12.-24. héten, a kezelés végén, illet közben, ha a klinikai állapot indokolja), a májenzimek ellenőrzése szükséges. A normálértékhez képest jelentősen (3-szorosra) emelkedett értékek a kezelés felfüggesztését indokolják. Idősebb korban, 18 éves kor alatt vagy terhesség és szoptatás során alkalmazása kerülendő (Pharmindex Plus 2014).

Összefoglalás

Az antidepresszív szerek hatékonyak a különféle hangulatzavarok és szorongásos kórképek kezelésében. A monoamin-elmélet szerint a depresszió elsősorban a noradrenalin és szerotonin transzmissziójának deficitjével magyarázható.

A triciklikus és tetraciklikus szerek (imipramin, clomipramin, amitriptylin, maprotilin) a noradrenalin és a szerotonin visszavételét gátolják szerenként különböző mértékben, emellett nem szelektívek, antikolinerg, alfa-adrenerg kötődésük is van. Utóbbiak magyarázzák számos mellékhatásukat: látászavar, zöldhályog-roham, szájszárazság, székrekedés, vizelet-elakadás, vérnyomás-csökkenés, szexuális funkciózavarok. Akut mérgezéses állapot alakulhat ki túladagolásukkor, melynek tünetei: izgatottság, mániás állapot, zavartság, görcsök, majd mélyülő tudatzavar, kóma és a légzőközpont depressziója következik be, kamra-fibrilláció és hirtelen szívhalál léphet fel. Elsősorban MAO-bénítókcal együtt adva - ún. szerotonin-szindrómát okozhatnak, melynek tünetei: hányinger, hányás, hasfájás, hidegrázás, remegés, reflex-fokozódás, mozgás-inkoordináció, profúz izzadás, magas láz, ingadozó, többnyire magas vérnyomás, zavartság, majd szomnolencia. Centrális antikolinerg hatásuk miatt zavartság, delírium is felléphet.

A szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI) (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralín, citalopram, escitalopram) nagyságrendekkel nagyobb affinitással hatnak a szerotonin-receptorokra, mint a noradrenergerekre illetve dopaminergerekre. Ugyanúgy hatásosak, mint a TCA-szerek, de mellékhatásprofiljuk kedvezőbb. Főként a terápia kezdetén jelentkezhet szorongás, izgatottság, fejfájás, alvászavar, remegés, szédülés, vagy esetleg fáradtság, aluszékonyság, gyomor-bél panaszok. Alkalmazásuk során gyakoriak a szexuális funkciózavarok. Elhagyásukkor diszkontinuációs szindróma léphet fel. MAO-inhibitor 2-4 héttel elhagyásuk után állítható csak be a szerotonin szindróma elkerülése miatt. Terápiás indikációjukat képezi a depressziók minden formája, emellett a szorongásos zavarok közül a kényszerbetegség, pánikbetegség, szociális és agorafóbia, valamint a generalizált szorongás, az étkezési zavarok közül pedig a bulimia nervosa, továbbá a premenstruációs diszfória.

Kettős hatású szelektív reuptake gátló (SSNRI) a venlafaxin és a duloxetin, melyek az SSRI-szerek mellett szintén az elsődlegesen választható antidepresszívumok közé tartoznak. A bupropion a noradrenalin és a dopamin visszavételét gátolja, a reboxetin pedig szelektív noradrenalin-visszavétel gátló (NRI). A ritkábban alkalmazott trazodon a szerotonin visszavételt és az 5HT₂ receptort gátolja.

A MAO-gátlók közül napjainkban csak a RIMA-készítményként ismert reverzibilis MAO-A bénító moclobemidet alkalmazzuk depresszió és szociális fóbiák esetén, itt az

életveszélyes „sajtreakció” elkerülése miatti szigorú diétára nincs szükség. Mellékhatás-profilja egyébként is kedvező.

A preszinaptikus alfa-2 autoreceptorok blokkolása által fokozza a noradrenalin mennyiségét és közvetve a szerotonin felszabadulását is a mirtazapin és a gyengébb antidepresszív hatású mianserin.

Az egyéb atípusos antidepresszívumok közé tartozik a tianeptin és az agomelatin, melyek nem tartoznak az elsődlegesen választandó szerek közé, indikációs területük is szűkebb. Utóbbi elsősorban a melatoninerg receptorok agonistája, a cirkadián ritmus helyreállításában van fontos szerepe.

Az antidepresszív hatás kialakulásához hosszabb idő, legalább 2-4 hét, olykor hosszabb idő is szükséges.

Ajánlott irodalom

Rihmer Z, Pestaloty P: Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 487-500, 2009.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010.

Zeigler Potter W, Padich R A, Rudorfer M V, Krishnan K R R: Triciklikusok, tetraciklikusok és monoaminooxidáz gátlók. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk.): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 15-25, 2008.

Shelton R C, Lester N: Szelektív szerotonin visszavétel gátlók és újabb típusú antidepresszívumok In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk.): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 27-43, 2008.

Magyar K, Szökő É: Antidepresszív és antimániás vegyületek. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk.): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 460-471, 2011/a.

6. Hangulatstabilizáló szerek (fázis-profilaktikumok)

Ebbe a csoportba azok a szerek tartoznak, melyek megakadályozzák a mániás és depressziós epizódok egymásba való átcsapását az affektív vagy szkizoaffektív betegeknél, illetőleg, a bipoláris vagy unipoláris fázisok visszatérésének megakadályozására, ritkítására alkalmasak.

6.1. Lithium-carbonat

Az első ilyen vegyület a lithium-carbonat volt, melynek ezen kívül antimániás, sőt, valószínűleg némi antidepresszív hatása is van. Pontos hatásmechanizmusa mindmáig ismeretlen, valószínűleg a posztzinaptikus neuronokon befolyásolja a másodlagos jelátviteli folyamatokat (cAMP-szintézis gátlása, inozitol-trifoszfátképzés gátlása) (Tringer 2010, Magyar és Szökő 2011/a). Legfontosabb indikációs területe a hangulatstabilizálás, illetve bipoláris zavarban az egyes fázisok profilaxisa, ezen kívül a mániás fázisok és szkizoaffektív pszichózisok mániás típusainak kezelésében kap szerepet, továbbá depressziós fázisokban, depressziókban a beállított antidepresszív szereket augmentálja (Tringer 2010). Ezen kívül a lithium-beállítás csökkenti az öngyilkossági rátát és az agresszivitást is (Keck és McElroy 2008, 2013).

A bipoláris zavarok mániás fázisainak okai, a mániás és depresszív ciklusok változásának kiváltó tényezői mindmáig nem tisztázottak. Egyértelműnek tűnik azonban, hogy a noradrenalin és dopamin szinaptikus transzmisszióját fokozó szerek súlyosbítják a mániás állapotokat, míg ezen transzmitterek szintjének csökkentése javítja azt (Magyar és Szökő 2011/a). Több tanulmány tanúsága szerint a lithium hatékony a mániás tünetek csökkentésében, valamint a mánia pszichotikus szintű tüneteinek csökkentésében is (Keck és McElroy 2008). A lithium antimániás hatása arányos a plazma-koncentrációval, és általában 1 mmol/l feletti vérszintnél válik kifejezetté. Ez egyben határt is szab az ilyen típusú alkalmazásának, hiszen az alacsony terápiás ablak miatt 1,5 mmol/l vérszint felett a toxikus tünetek is megjelenhetnek, 2 mmol/l felett pedig szükségszerűen meg is jelennek. Így a lithium elsődleges alkalmazási lehetősége hangulatstabilizáló hatásában rejlik.

A lithium-profilaxisban részesülő bipoláris betegek depressziós és mániás fázisainak száma, illetve azok intenzitása az esetek többségében jelentősen redukálódik. A betegek

körülbelül egyharmada hosszútávon, éveken keresztül teljesen tünet- és panaszmentessé válik, azaz *lithium-responder*. Az esetek másik egyharmadában a fázisok ugyan ritkulnak, és enyhébb formában térnek vissza, a betegek azonban nem válnak teljesen tünetmentessé, azaz ez a csoport *részleges lithium-responder*. A fennmaradó egyharmad sajnálatos módon *lithium-nonresponder*, azaz a betegség a maga természetes lefolyását követi (Rihmer és Pestalicy 2009). Vannak olyan betegek, akik magasabb, 0,8-1,0 mmol/l között reagálnak, míg alacsonyabban beállított vérszint mellett nem, ezért annak kritériuma, hogy egy beteget lithium nonrespondernek tartsunk az, hogy fenti emelt dózis mellett sem mutat reaktibilitást.

A hangulatstabilizálás eléréséhez kívánatos vérszint, az ún. terápiás tartomány 0,5-1,0, mániás állapot esetén esetleg 1,2 mmol/l, amit többnyire 1000-1500 mg lithium-carbonat bevitelével érhetünk el, illetve tarthatunk fenn. Profilaxis céljára általában 750-1000 mg (1,5-2 db 500 mg-os Liticarb tabletta naponta) elegendő. Beállításkor a hatás rendszerint 7-10 nap alatt érhető el, ilyenkor még másnaponta szükséges a szérumszint ellenőrzése. Ezt követően hetente, kéthetente, majd havonta, félév után pedig kéthavonta, vagy – jól beállított beteg esetén – háromhavonta kontrolláljuk a szérum-lithiumszintet. A vérvételnek mindig az utolsó lithium-bevételt követően 10-12 órával kell megtörténnie (Bitter és Rihmer 1986). Ugyan a szérumban a lithium felezési ideje hosszú (13-36 óra), de a gyomor-irritáció elkerülése céljából napi két alkalomra elosztva tanácsos adagolni.

A lithium-beállítás megkezdése előtt rutin laborvizsgálatok, elsősorban vese- és pajzsmirigyfunkciók, szérum-ionok, EKG vizsgálat elvégzése indokolt. A laborértékeket félévente-évente ellenőrizni kell (Bitter és Rihmer 1986, Rihmer és Pestalicy 2009).

A lithiumion a gyomorbél-rendszerből felszívódva, másfél két óra múlva eléri a maximális plazmaszintjét, a szervezet folyadéktereiben egyenletesen oszlik el, és a nátriumionnal lép kompetitív antagonizmusba. Megoszlása a vér és az agy folyadékterei között 24 óra alatt fejeződik be. Nem kötődik fehérjékhez, döntő részben a vese választja ki. Ám csak a proximális tubulusokban szívódik vissza, a disztálisakban nem, ezért a diuretikumok nem gyorsítják a folyamatot (Faludi 1989). A diuretikumok alkalmazása vagy a sóvesztés (izzadás, lázas állapotok, stb.) nátrium-deficitet okozhatnak, ami a lithium visszatartását és a szérumszint emelkedését eredményezi. Ezért só- és folyadékvesztéses állapotokban a lithium-szint szigorúbb ellenőrzése szükséges.

A lithium-okozta mellékhatások a szérum-koncentrációval arányos mértékben jelennek meg. A beállított terápiás tartományban általában enyhék, ha azonban a szérumkoncentráció ezt meghaladja, úgy igen súlyosak lehetnek. A korán megjelenő mellékhatások között általános tünetek - émelygés, hányinger, rossz közérzet, hasmenés, fejfájás, szédülés, izomgyengeség – jelenhetnek meg, melyek a dózis lassú emelése esetén kevésbé kifejezetten jelentkeznek. Általában rövid időn belül megszűnnek, és nem indokolják a terápia megszakítását. Hasi fájdalom, testsúlygyarapodás, enyhébb szedáció és kognitív zavarok is megjelenhetnek, poliuria, polidipszia (fokozott vizeletürítés és folyadékfogyasztás) is felléphet. Testsúlygyarapodás egyébként a respondens személyek közel felénél mutatkozik. Krónikus kezelés során a lithium a vese károsodását és a pajzsmirigy-működés csökkenését okozhatja. Utóbbiak miatt szükséges e funkciók féléves illetve éves kontrollja (életkortól és általános állapottól, egyéb betegségektől függően). A psoriasis bőrbetegséget súlyosbíthatja. A poliuria, polidipszia 2 mmol/l vérszint felett észlelhető, majd e fölötti vérszintnél megjelennek a súlyos toxicitásra utaló tünetek: reflex-fokozódás, görcsök, Parkinson-szerű tünetek, különböző kóros motoros jelenségek, ataxia, dysarthria, kóma, melyek kimenetele halálos is lehet (Magyar és Szökő 2011/a).

Enyhe toxikus tünetek 1,5 mmol/l, súlyosabbak 2 mmol/l felett megjelenhetnek, de 3 mmol/l felett mindig megjelennek, 4 mmol/l felett pedig a beteg minden esetben életveszélyes állapotban van. A lithiummérgezés sürgős orvosi ellátást, súlyosabb esetben intenzív osztályos kezelést igényel (Bitter és Rihmer 1986, Faludi 1989).

Külön problémát jelent, hogy a lithiumnak nincsen antidotuma (ellenszere). A mérgezés fokozott nátrium- bevitellel (só), súlyosabb esetekben peritoneális vagy hemodialízissel kezelendő, de a mortalitás (halálozás) súlyos mérgezés esetében emellett is magas mértékű. A lithium potenciálisan teratogén (magzatkárosító), a terhesség első trimeszterében alkalmazva szívfejlődési rendellenességeket (például billentyű-hiábákat) okozhat (FDA D-kategória – lásd 14. fejezet). A terhesség későbbi szakaszában inkább az anyában okozhat komplikációkat, ekkor ugyanis az anyai vérvolumen és a vese-glomeruláris filtrációs ráta megemelkedése miatt fokozódó vizeletürítés növeli a lithiummérgezés kockázatát (Faludi 1989). Fentiek miatt a terhesség alatt célszerűbb atípusos antipszichotikum kezelés alkalmazása, amennyiben fázisprofilaxis feltétlenül szükséges. Mivel a lithium az anyatejbe is kiválasztódik, szoptatás alatt nem alkalmazható (Stahl 2006/a, Dupuy és mtsai 2013, Keck és McElroy 2013).

Gyógyszer-interakciók miatt vízhajtókkal, szteroid gyulladásgátlókkal vagy típusos antipszichotikumokkal történő kombinációja kerülendő (előbbieket a lithium-intoxikáció veszélye, utóbbiak pedig extrapiramidális mozgászavarok kialakulásának veszélye miatt) (Magyar és Szökő 2011/a).

A lithium beállítása elsősorban akut mániás epizód lezajlása után jön szóba, a beállításkor a korábbi epizódok súlyossága, frekvenciája (ami az első néhány epizódot követően emelkedni szokott), időtartama, és az egyéb testi betegségek, beállított egyéb gyógyszerek, valamint az együttműködési készség (compliance) mérlegelendők. Rapid ciklusú betegek kevésbé lithium-responderok. Lényegében a bipoláris I. típusú betegek mellett ciklotímia, dipszoman-típusú alkoholizmus, epizodikus explozív vagy violens magatartás esetén merül fel az alkalmazása, habár az utóbbi esetekben inkább az alábbiakban részletezendő antikonvulzív szereket alkalmazzák (Rihmer és Pestalicy 2009, Faludi 1989).

6.2. Antikonvulzív szerek

A profilaktikus lithium-kezelésre nem reagáló betegek fázis-profilaktikumaként jönnek szóba. Elsőként szóba jövő antiepileptikum a *carbamazepin* (Tegretol, Neurotop, Timonil, Stazepin). A carbamazepin (CBZ) mellékhatásai: szédülés, aluszékonyság, kettős látás, homályos látás, ataxia, hányinger. Ezért a beállítás, ezek elkerülése vagy csökkentése érdekében, fokozatosan kell, hogy történjék. A beállított dózis többnyire 300-400 mg, de esetenként magasabb, 600-800 mg, sőt olykor még ennél magasabb dózisok (max. 1200-1400 mg) is alkalmazhatók. A terápiás vérszint valamivel magasabb az epilepsziában megkívántnál, vagyis 8-12 mikrogramm/ml, de a vérszint mérése rutinszerűen nem szükséges, mivel a klinikai állapot és a mellékhatások észlelése elegendő útmutatást nyújtanak a kezelő számára. Felezési ideje a kezelés elején 30-40 óra, majd 20 órára csökken (Faludi 1989, Rihmer és Pestalicy 2009, Keck és McElroy 2008).

További CBZ-mellékhatásokként bőrkiütés, hiponatremia, leukopénia, anémia jelentkezhetnek. A carbamazepin-responder személyek arányát 32-35 %-ra teszik (Kramlinger és Post 1989, Post és mtsai 1986, Small 1990 – idézi Keck és McElroy 2008). A carbamazepin relapszus-prevenációs hatékonysága alacsonyabbnak tűnik a lithiuménál, de egyrészt a lithium-nonrespondereknél alkalmazható, másrészt pedig az

atípusos tünetekkel jellemezhető bipoláris betegek jobban reagálnak rá (Keck és McElroy 2008). Úgy tűnik továbbá néhány vizsgálat alapján, hogy a CBZ-szedéssel jobban együttműködnek a betegek. Ellentétben a lithiummal, CBZ-terápia esetében a szérum-koncentráció és a terápiás hatékonyság közötti összefüggés jelenlegi tudásunk alapján nem ismert (Keck és McElroy 2008).

A carbamazepin fázisprofilaktikus indikációs alkalmazási köre hasonló a lithiuméhoz: bipoláris és mániás állapotokban, szkizoaffektív pszichózisokban, ezenkívül epizodikus agresszivitással vagy alkoholfogyasztással (dipszománia) járó állapotok megelőzésére, valamint alkohol-elvonási tünetek kezelésére is alkalmazzák. A carbamazepinnek jelentős enzim-indukciós hatása van, saját lebontásának facilitálásán kívül más gyógyszerek lebontását és szérumszintjük csökkentését is fokozza (Fazekas és Martényi 1993). Jelenleg kísérletek folynak egy hasonló, de kedvezőbb mellékhatású és enzim-indukcióval sem rendelkező szer, az oxcarbamazepin hangulatstabilizátorként való alkalmazásával kapcsolatosan, egyelőre azonban nem áll rendelkezésre elegendő vizsgálat a hatékonyság igazolására (Keck és McElroy 2008).

Első trimeszterben történő használata a terhesség során a gerincoszlop záródásának zavara (spina bifida) vagy más veleszületett anomália kockázatát hordozza az újszülöttre vonatkozóan (D kategória - lásd 14. fejezet). Ezért szedése a terhesség és a szoptatás alatt hangulatstabilizátorként nem javasolt. Tekintettel arra, hogy az atípusos antipszichotikumok kockázati faktorai a lithiuménál és az antikonvulzív szerekénél jóval kedvezőbbek, alkalmazásuk kevesebb veszéllyel jár ezekben az állapotokban (Stahl 2006/a).

A *valproinsav* (Convulex, Depakine, Orfiril) szintén hatékony lehet a kedélybetegségek különböző fázisainak profilaxisában, olyan esetekben is, melyekben az előző szerek nem bizonyulnak hatékonyak. Lithium non-respondereknél és rapid ciklusú betegeknél is elég hatékonyak találták az effektivitását. Mániában és bipoláris zavarok profilaxisában hatékonyak mutatkozott, 40-100 mg/l szérum-koncentráció mellett, napi 1000-2000 mg közötti dózisban. A gyomorbél-rendszerből gyorsan felszívódva csúcskoncentrációját 1-2 óra múlva éri el, fehérjekötődése 80 %-os. A májban metabolizálódik, aktív metabolitja nincs, felezési ideje 8-17 óra (Andreasen és Black 1997). Hatását az agy gátló neurotranszmitter-rendszerének GABA-agonistájaként fejt ki (Fazekas és Martényi 1993). Teratogén hatása miatt (D kategória) terhességben egyértelműen ellenjavallt (Pharminindex Plus 2014).

A kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés során a vérkép és a májenzimek ellenőrzése szükséges, utóbbit gyakran 1-4 hetente meg kell ismételni az első hat hétben, majd később is háromhavonta, tekintettel arra, hogy az első három hónap során 15-30 %-ban okoz májenzim (SGOT és SGPT) emelkedést (Pharmindex Plus 2014).

A *lamotrigin* (Lamictal, Lamolep, Lamotrigin, Lamitrin, Latrigil, Gerolamic) több vizsgálatban jelentősen csökkentette (napi 50-200 mg dózis mellett) a depressziós tüneteket, terápia-rezisztens, rapid ciklusú betegeknél, ezen kívül a bipoláris II-es típusú betegeknél is (Keck és McElroy 2008, Muzina és Calabrese 2008). Mániás tünetek megelőzésében elmarad hatásában a lithium mögött, de a depresszió kezelésében hatékonyabbnak mutatkozott, főként a bipoláris II-es formában. Dózisa általában 100-200 mg (50-400 mg) közötti. Célszerű lassan, fokozatosan, hetek alatt beállítani, kezdetben 25 mg-onként, majd 50 mg-onként emelve adagját, a mellékhatások kivédése céljából. Mellékhatásként hányinger, szájszárazság, különböző fertőzések, súlyos bőrkiütések (Stevens-Johnson szindróma) jelenhetnek meg. Bélből jól felszívódik, plazma csúcskoncentrációját 2,5 óra múlva éri el, fehérjekötődése 55 %, felezési ideje átlagosan 33 óra (14-103 között) (Pharmindex Plus 2014). Terhességben C kategóriájú rizikófaktor áll fenn, azaz egyes állatkísérletekben találtak rendellenességeket, a lamotrigin expozíciónak kitett anyáknál azonban komolyabb fejlődési rendellenesség-növekedést nem észleltek az egyelőre nem kielégítő számú vizsgálatban. Terhesség alatt a lamotrigin szintje csökken, majd szülés után megnő azonos dózis mellett. Az anyatejbe átkerül és mellékhatásokat okozhat. Mindez alkalmazásának alapos mérlegelését teszi szükségessé ezekben az állapotokban (Stahl 2006/a, Pharmindex Plus 2014).

6.3. Atípusos antipszichotikumok

Újabb vizsgálatok szerint egyes atípusos antipszichotikumok is alkalmasak lehetnek a mánia, kevert állapotok, rapid ciklus és egyéb emelkedett hangulati eltérésekkel járó hangulati állapotok kezelésére, illetőleg mániás fázis kivédésére. A lithiumra vagy valproátra részlegesen reagáló betegek esetén az *olanzapin* adjuválás a tünetek nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mind mániás állapotokban, mind pedig kevert tünetek esetén, valamint diszfóriás mánia és rapid ciklusú lefolyás esetében (Muzina és Calabrese 2008). Az olanzapin mellett clozapin, quetiapin, risperidon vonatkozásában is hasonló eredményekről számoltak be.

Összefoglalás

A hangulatstabilizátorok csoportjába tartozó szerek megakadályozzák vagy ritkítják a mániás és depressziós epizódok visszatérését. A beállításkor fontos szempont az epizódok súlyossága, gyakorisága és a beteg együttműködési készsége.

A lithium-carbonat antimániás és hangulatstabilizáló hatással rendelkezik, továbbá depressziókban az antidepresszív kezelést augmentálja. Csökkenti az öngyilkossági rátát és az agresszivitást. Terápiás vérszintje és a toxikus tartomány közti távolság alacsony, ezért rendszeres vérszint-kontrollra van szükség. Mérgezés esetén hányinger, hányás, hasmenés, remegés, beszéd- és koordinációs zavar, epilepsziás rohamok, tudatzavar léphetnek fel. Fokozott folyadékvesztés (vízhajtók, lázas betegség) esetén a lítium-szint soron kívüli ellenőrzése szükséges. A súlyos lítiummérgezés intenzív osztályos ellátást igényel.

A bipoláris betegek mintegy 1/3-a nem reagál a lítiumra. Ezekben az esetekben antikonvulzív szerek (carbamazepin, valproinsav, lamotrigin) vagy újabban atípusos antipszichotikumok (olanzapin, quetiapin) beállításától várható eredmény.

Ajánlott irodalom

Tringer L: Az affektív kórképek kezelésének alapelvei. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 283-287, 2010.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 455-478, 2010.

Rihmer Z, Pestaloty P: Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J Németh A, Tariska P (szerk.) : A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 487-500, 2009.

Magyar K, Szökő É: Antidepresszív és antimániás vegyületek. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 460-471, 2011/a.

Muzina D J, Calabrese J R: A bipoláris betegség kezelésének irányelvei. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest, 139-159, 2008.

7. Szorongásoldók, altatók, nyugtatók

Az idetartozó szerek alkalmazásának elsődleges célja a szorongás oldása vagy az alvás javítása, az alvászavarok kezelése. Az éberségi állapot befolyásolása, csökkentése, a nyugtatás csak különleges esetekben (pl. akut pszichózis) jön szóba. A legősibb ilyen hatású szerek az alkohol és az opium voltak, illetve bizonyos növényi kivonatok (pl. *Valeriana officinalis*). A XX. század első felében elsősorban a szedatohipnotikus hatású *barbiturát-készítmények* voltak forgalomban, majd az ötvenes években jelent meg a hozzájuk hasonló hatású meprobamát (Andaxin). Ezeknek a szereknek a dózis-hatás görbéje azonban lineáris, vagyis a szedatohipnotikus (tudat éberséget csökkentő, majd alvást előidéző) hatásuk a dózis növelésével fokozódik, szorongásoldó hatásuk pedig az álmosító, szellemi teljesítményt rontó hatásukkal nagyjából párhuzamosan fejlődik ki. Igen szűk volt a mozgástér esetükben a terápiás és a toxikus szint között is (Barthó 2011, Bitter és Rihmer 1986).

Jelentős változást hozott e területen a *benzodiazepinek* megjelenése. A XX. század ötvenes éveinek második felében szintetizálták a chlórdiazepoxidot (Elenium), majd a diazepamot (Seduxen), a 70-es évektől pedig újabb benzodiazepinek és benzodiazepinreceptor-agonista vegyületek jelentek meg az ellátásban. Ezek esetében a dózis-hatás görbe nem lineáris, ennek következtében a toxikus tünetek a terápiás dózisonál csak jóval nagyobb adagoknál jelennek meg, tehát használatuk sokkal biztonságosabb. Másrészt a benzodiazepineknél vált nyilvánvalóvá, hogy a szorongásoldó (anxiolitikus, ataraktikus) hatás elkülöníthető a szedatohipnotikustól, vagyis a szorongást megfelelő dózisban a tudati éberség nem kívánatos csökkentése nélkül tudják elérni (Barthó 2011). Az anxiolitikus hatás állatokon a kialakított passzív elkerülő magatartás gátlásával („deinhibíciós hatás”) mérhető (Bitter és Rihmer 1986). Napjainkban a használatban lévő szorongásoldók nagy része benzodiazepin- származék (Tringer 2010). A korábbi minor -trankvilláns vagy szedatohipnotikum elnevezés is megváltozott, ma inkább az *anxiolitikum* vagy *ataraktikum* elnevezés használatos.

7.1. Hatásmechanizmus

Mind a benzodiazepinek (BDZ), mind pedig a barbiturátok legfontosabb hatásmechanizmusa az inotrop GABA_A receptorkomplexhez kötött. Ennek speciális régiójához, az ún. BDZ-receptorhoz (valójában inkább a receptorkomplexumon belüli modulátorhelyről van szó) kötődve fokozzák a receptor GABA iránti érzékenységét. A receptor aktiválódása klorid-csatorna megnyílást és klorid-ion beáramlást eredményez, ami a sejt hiperpolarizációját okozza és ezáltal a sejtet az új ingerek számára nehezebben hozzáférhetővé teszi. A GABA, a BDZ-ek és a barbiturátok különböző helyeken kötődnek a GABA_A receptorhoz, utóbbiak kötőhelyeit helyesebb lenne modulátorhelyeknek nevezni (Barthó 2011).

A GABA_A receptor több alegységből álló összetétele nagyfokú strukturális változatosságot tesz lehetővé, és a különböző anxiolitikumok eltérő affinitása a különböző receptor-variánsokhoz magyarázhatja eltérő hatásspektrumukat. Valószínű, hogy a szedatohipnotikus és az anxiolitikus hatás is különböző alegységek modulálásán keresztül jön létre (Barthó 2011). A BDZ-kötőhelyek között sikerült két típust (BDZ₁ vagy ω_1 és BDZ₂ vagy ω_2) azonosítani, az elsőnek az alvás szervezésében van szerepe, az utóbbi pedig a memóriával, a kognitív és a motoros működésekkel áll kapcsolatban (Tringer 2010). GABA-erg receptorok az idegrendszerben csaknem mindenütt előfordulnak, így az agykéregben és a limbikus rendszerben, valamint a kisagyban is.

A BDZ kötődést kompetitíven gátló vegyület a flumazenil (Anexat), amelynek a BDZ-mérgezés kezelésében van kiemelt jelentősége.

7.2. A szorongásoldók csoportjai

A szorongásoldókat és szedatohipnotikumokat kémiai szerkezetük, hatékonyságuk, toxicitásuk alapján több csoportba oszthatjuk (Faludi 1998, Barthó 2011).

1. Benzodiazepinek
2. A BDZ-kötőhelyen ható nem-BDZ struktúrájú szerek
3. Azaspironok (5-HT_{1A} receptor parciális agonisták)
4. Barbiturátok és hasonló hatású vegyületek (glutethimid, meprobamat)
5. Egyéb vegyületek: antihisztaminok, β -blockolók, melatonin-receptor agonisták.

7.2.1. Benzodiazepinek (BDZ)

A benzodiazepinek napjainkban messze a legszélesebb körben alkalmazott anxiolitikus szerek. Ötféle klinikai hatásuk ismeretes:

1. Az *anxiolitikus*, szorongásoldó hatás a pszichiátriai kezelések szempontjából a legfontosabb. A különböző helyzeteket kísérő, túl erős szorongás, feszültség csökkentése már egyszeri adag bevitelét követően is jelentkezik (pánik, fóbiák, generalizált szorongás, stb.). Amint azt fentebb említettük, ez a hatás elsősorban a passzív, elkerülő reakciók csökkentésével, deinhibíciójával mérhető. A többi hatással szemben a szorongásoldó hatásra nem alakul ki tolerancia (Bitter és Rihmer 1986, Tringer 2010, Barthó 2011). Olykor az anxiolitikus kezelés dezinhibíciós hatása gátlástalan, esetleg agresszív jellegű viselkedést válthat ki, illetőleg, a gyógyszer elhagyása során rebound-hatásként szorongás jelentkezhet (Fazekas és Martényi 1993).
2. A *szedatohipnotikus*, a tudati vigilitást is befolyásoló, alvást előidéző hatás nagyobb adagoknál jelentkezik. Altatókat különböző okok, stresszes élethelyzetek, vagy más pszichiátriai betegségek kapcsán kialakuló alvászavarok kezelésére használunk, főként az elalvás elősegítésére, gyors hatású és rövid hatástartamú vagy közepes hatástartamú (3-4 órás hatású) szerek formájában. Sajnálatos módon, a benzodiazepinek sem a fiziológiás alvásszerveződést segítik elő - ahogy más altatószerek sem -, hanem azt megzavarva, csökkentik a REM-alvás mennyiségét és a mélyalvást is gátolják (Tringer 2010). Ez a hipnoszedatív központi idegrendszeri depresszív hatás szerepet játszik a figyelemzavar, illetve, magas dózisban, a légzés-depresszió kialakulásában, valamint abban, hogy e szerek megvonása hipervigilitást idézhet elő (Fazekas és Martényi 1993).
3. A *centrális izomrelaxáns* hatás a BDZ-k centrális GABA-erg hatása révén jön létre, melynek következtében a harántcsíktolt izomzat tónusa csökken. Ez a hatás szerepet kaphat a feszültségoldó hatásban is, valamint előnyös az izomtónus csökkentésére, például az antipszichotikumok extrapiramidális mellékhatásai esetében, avagy tenziós fejfájásnál. Ugyanakkor jelentősen rontja az alvási apnoe-szindrómát, és kizárja a szerek alkalmazását, mivel életveszélyes állapotot idézhetnek elő, például myasthenia gravisban (Barthó 2011, Fazekas és Martényi 1993). Nagyobb adagok alkalmazása esetén a motoros koordináció is gátlás alá kerül, és a mozgás ataxiássá, a beszéd pedig dysarthriássá válik (cerebelláris gátló hatás) (Fazekas és Martényi 1993, Tringer 2010).
4. Az *antikönvulzív* hatás a benzodiazepinek GABA-rendszer aktiválásán keresztül történő görcsküszöb-emelő hatásával magyarázható, melynek következtében a benzodiazepinek

az epilepsziás rohamok megelőzésében, avagy a kialakult rohamban, status epilepticusban jól alkalmazható szerek (Tringer 2010).

5. *Amnesztikus* hatás a különböző BDZ-szerek esetén erősen eltérő mértékben jelentkezik. A friss emléknemok rögzítésének gátlásáról van szó, aminek következtében retro- és anterográd amnézia alakulhat ki. Súlyos esetben átmeneti amnesztikus tünetcsoport, zavartság léphet fel. Az amnesztikus hatás előnyös lehet a traumatikus élmények, krízishelyzetek kezelésében és a pszichiátriai heveny állapotok ellátásában (Tringer 2010). Egyes esetben azonban bűncselekményekhez is felhasználhatják (nemi erőszak).

A különböző hatások az egyes BDZ-vegyületeknél eltérő mértékben jellemzőek, például, a clonazepan antikonvulzív hatása erőteljesebb, míg az amnéziát előidéző hatás a midazolámnál kifejezett.

A benzodiazepineket a BDZ-kötőhely iránti affinitásuk és ezáltal hatáserősségük alapján feloszthatjuk *kis, közepes és nagy potenciálú* szerekre. A nagy potenciálú szerek egyszeri adagja körülbelül egy nagyságrenddel különbözik a kis potenciálúakétól (kb. 1/10-e).

A klinikai hatást befolyásolja a rövid vagy hosszú felezési idő (ennek alapján rövid, közepes és hosszú hatástartamú szereket különböztetünk meg), a magas vagy alacsony plazmafehérje-kötődés és a lebontás során a biológiailag aktív metabolitok képződése. Így például a diazepam és a chlórdiazepoxid metabolizmusa során képződő dezmetil-diazepam aktív felezési ideje 30-200 óra lehet (Fazekas és Martényi 1993). A benzodiazepin-vegyületek per os felszívódása általában véve jó, többnyire 1-2 órán belül eléri szérum-koncentrációjuk csúcsát. Jó lipid-oldékonyságuk által könnyen bejutnak a központi idegrendszerbe, és bejutnak a magzatba és az anyatejbe is. Metabolizmusukban, szerenként változó mértékben, oxidációs, dezmetilációs és konjugációs folyamatok vesznek részt. A többnyire glukuronsavval konjugált inaktív végtermékek a vizelettel távoznak (Fazekas és Martényi 1993, Barthó 2011).

Mellékhatásaik között szedáló, álmosító hatás, gyengeség, fejfájás, szédülés, ataxia, vérnyomás-csökkenés, néha, paradox hatásként agresszivitás, nyugtalanság, ingerlékenység jelentkezhetnek. A mellékhatások súlyosabbak, ha más, központi idegrendszerre ható szerek additív, potenciózó, szinergista hatásaival is számolnunk kell (például más szedatív szerek, alkohol). Ezek a kombinációk a mellékhatások súlyosbításán túl a légzés-depresszió veszélyét is magukban hordozzák. Időseknél és szomatikus betegségben szenvedőknél elhúzódó gyógyszer-metabolizmussal kell számolnunk, emiatt alacsonyabb dózisok, rövidebb felezési idejű szerek alkalmazása a

kívánatos. Terhességben az első trimeszterben történő alkalmazásuk esetén nem zárható ki teljesen a teratogén hatás, a harmadik trimeszterben történő alkalmazás esetén pedig az újszülöttben megvonási szindróma jelentkezik, ún. „floppy baby” szindrómával (csökkent izomtónus és testhőmérséklet, szopási és légzési nehézségek) (Bitter és Rihmer 1986, Pharmindex Plus 2014). Miután az anyatejjel táplált babákban légzészavarokat, szívfrekvencia-csökkenést, szedációt okozhatnak, ezért ezekben az állapotokban az alkalmazásuk inkább kerülendő. Bár a benzodiazepinek viszonylag biztonságos szerek, öngyógyszerelésből vagy öngyilkossági kísérletből adódó túladagolás esetén mérgezés is előfordulhat. Ennek tünetei: elkenet beszéd, ataxia, szedáció, zavartság, a reflexek általános kiválthatóságának csökkenése, egyensúlyvesztésből fakadó elesések, és azok miatti baleseti sérülések, légzészavarok (Faludi 1998).

Tartós alkalmazás során tolerancia alakul ki, az egyes hatásokkal kapcsolatban különböző mértékben. Míg az anxiolitikus és az amnesztikus hatásra nem alakul ki tolerancia, addig a motoros gátlással kapcsolatos tolerancia gyorsan kifejlődik és a szedatív hatással szembeni tolerancia a dózis növelését teheti szükségessé (Tringer 1996, 2010). Hozzászokás néhány, akár már három-négy hetes terápiás alkalmazást követően is kialakulhat, amikor is a szer elhagyásával megvonási tünetek lépnek fel. A megvonási tünetek magasabb gyógyszerdózisok és rövidebb felezési idejű szerek alkalmazása során korábban és nagyobb valószínűséggel jelentkeznek, továbbá, az elhagyás ütemétől is függenek, fokozatos, lassú leépítés a kialakulásuk ellen hat. Megvonási tünetekként feszültség, ingerlékenység, nyugtalanság, tremor, izzadás, tachycardia, fejfájás, izomgörcsök, alvászavar, emésztőszervi tünetek, fény-zajérzékenység, epilepsziás rohamok, súlyos esetekben delírium, vagy atípusos módon, paranoid hallucinátoros szindrómák jelentkezhetnek. A függőség nagyobb dózisok, hosszabb időtartamú alkalmazások mellett, továbbá, más függőségben is szenvedő, politoxikomán személyeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki, és nem jelenti feltétlenül a dózis növelésének szükségességét. A függőségben szenvedő személyt elsősorban a hiánytünetek csökkentése motiválja (negatív megerősítés), és nem az eufória (jutalom) (Tringer 2010).

Tartós benzodiazepin-szedés esetén – függőség kialakulása nélkül is - az elhagyáskor rebound-tünetekkel kell számolni, ami a kezelést megelőzőnél kifejezettebb szorongás, vagy alvászavar átmeneti megjelenésében nyilvánul meg. A benzodiazepinek hosszabbtávú alkalmazása a tolerancia, függőség, öngyógyszerelés mellett a

finommozgások zavarát, ügyetlenségét, kognitív szinten pedig figyelmetlenséget, esetleg feledékenységet, de mindenképpen a tanulási folyamatok gátlását, valamint az új ismeretek befogadásának nehézségét eredményezi. Utóbbi következtében a személyiség mintegy „szklerotizálódik”. „A tartós benzodiazepin-használat az idegrendszerben olyan változásokat hoz létre, amelyek tíz hónap után sem restituálódnak. A szervezet nem tud olyan mechanizmusokat kifejleszteni, amelyek a benzodiazepinek memória-károsító hatását kivédnék” (Tringer 1996, 82.o.).

A benzodiazepinek többféle gyógyszerrel interakcióba léphetnek, aminek következtében felezési idejük megnőhet. Kispotenciálú antipszichotikumokkal, clozapinnal (légzés-depresszió fokozott veszélye), más altatókkal, izomrelaxánsokkal együtt való adásuk, egymás hatásának potencírozása miatt ellenjavallt. Legveszélyesebb az alkohollal való interakció, mert az alkohol kis mennyiségben is kiszámíthatatlan módon fokozhatja a benzodiazepinek hatását. Béta-blokkolók és orális fogamzásgátlók is növelhetik a benzodiazepinek felezési idejét (Tringer 2010).

A benzodiazepinek alkalmazásának számos pszichiátriai javallata van: erős szorongással járó krízisállapotok, szorongásos zavarok, szomatikus betegségekkel társuló szorongások, addiktív szerek megvonásával kapcsolatos tünetcsoportok, pszichotikus állapotokban, affektív kórképekben a szorongás csökkentése, az antipszichotikumok mellékhatásainak kezelése, továbbá epilepsziás rohamok ellátása. A legtöbb esetben azonban alkalmazásuk korlátozott ideig, legfeljebb egy hónapig javasolható, főként a kis potenciálú benzodiazepinek esetében, melyeket ma már inkább csak a sürgősségi ellátásban használunk. Ugyanez vonatkozik a benzodiazepin-altatókra is. A nagy potenciálú szerek (alprazolam, clonazepam) alkalmazásakor pánik, fóbiák, vagy kényszerbetegség esetén a hosszabbtávú alkalmazás is megindokolható. Irányelv, hogy általában a minimálisan szükséges dózusra, és a minimálisan szükséges legrövidebb időtartamra korlátozzuk a szedésüket (Tringer 2010).

A benzodiazepin-szerkezetű altatók között rövid felezési idejű, ún. elaltató szerek (midazolam), közepes felezési idejűek (cinolazepam) és hosszú hatású, ún. átaltató szerek (nitrazepam) szerepelnek. Az elaltató szerek felezési ideje 2-3 óra, nem ritka a hatás elmúltával, az idő előtti felébredés, ami további gyógyszerbevitelt indukálhat. A nitrazepam felezési ideje 13-20 óra, így hatása sokszor áthúzódik a következő napra is, álmoság, figyelemzavar formájában. (Tringer 2010, Barthó 2011). Fenti problémák miatt a BDZ-altatók alkalmazása fokozott óvatosságot igényel.

7.2.1.1. A klinikai gyakorlatban anxiolitikumként használt benzodiazepinek

A kis potenciálú szerek közé tartozik a legelsőként felfedezett *chlordiazepoxid*), mely 5 mg tartalmú Elenium és Librium néven van forgalomban. Felezési ideje 7-13 óra, így napi többszöri adagolása szükséges. Szorongás kezelésére napi 30 mg dózist szoktak alkalmazni, akut alkohol-megvonási szindrómában napi 25-100 mg közötti adagolás javasolt, osztott adagokban 2-4 óránként. Több aktív metabolitja van.

Ugyancsak kis potenciálú szernek számít a *diazepam* (Seduxen 5 mg tablettá, Diazepam Deztin 5 mg-os rektális oldat, 5 mg/ml injekció). Mint már említettük, napjainkban inkább az akut ellátásban alkalmazzuk, heveny szorongásos állapotokban, pszichomotoros nyugtalanság esetén, agitált állapotokban, epilepsziás rohamokban és antipszichotikumok akut extrapiramidális mellékhatásainak (akut disztóniák, akatiziák) kezelésére. Ilyen esetekben egyszeri dózisa 10-30 mg, mely napi maximális dózisként 100 mg-ig ismételhető. Felezési ideje 20-50 óra között mozog. Aktív metabolitja a dezmetildiazepam, melynek felezési ideje hosszú (30-200 óra) (Fazekas és Martényi 1993, Pharmindex Plus 2014). Tekintettel arra, hogy a felezési idő jelentősen meghosszabbodhat, különös óvatosság és alacsonyabb adagok ajánlottak idős- és gyermekkorban. Gyermekkorban az egyszeri adag 0,25 mg/testsúlykg, mely maximum háromszor ismételhető egy nap, az egyéni adottságok figyelembevételével. A többi benzodiazepinhez hasonlóan, a terhesség első trimeszterében malformációkat előidéző hatása nem kizárható (FDA D kategória), a harmadik trimeszterben alkalmazva pedig „floppy-baby”-szindrómát okoz. Így alkalmazása a terhesség első és harmadik harmadában és szoptatás alatt ellenjavallt. Szorongás kezelésére tartós, fenntartó kezelés formájában – korábban említett hátrányai miatt - már nem alkalmazzuk.

A *medazepam* (Medazepam-TEVA 10 mg, Rudotel 10 mg, tablettá) szintén kis potenciálúnak tekinthető benzodiazepin. Az alkalmazási előírás szerint szokásos adagja 10-20 mg, maximális adagja 60 mg/nap, aktív metabolitjai útján létrejövő hosszú felezési ideje miatt napi egyszeri (esetleg kétszeri) bevétel formájában. Az alkalmazási leirat szerint 8-12 hétnél hosszabban ne alkalmazzuk. Valójában a nagy potenciálú szerek megjelenése óta szorongáscsökkentőként való alkalmazása – a már ismert okok miatt – háttérbe szorult.

Szintén kis potenciálú benzodiazepin a *tofisopam* (Grandaxin 50 mg), szorongás, vegetatív zavarok, fáradékonyság, enyhébb pszichés és szomatikus zavarok kezelésére javasolják, napi 1-3-szor 50 mg, maximum napi 300 mg mennyiségben. Előnye viszont,

hogy nem rendelkezik szedato-hipnotikus, izomrelaxáns és antikonvulzív hatásokkal, nem befolyásolja károsan a pszichomotoros, kognitív és memória-funkciókat. Izomrelaxáns hatás hiánya miatt például myasthenia gravis-ban, vagy neurogén izomatrófiában, myopathiákban is alkalmazható (Pharmindex Plus 2014). Biológiai felezési ideje 6-8 óra. Napjainkban, bár forgalomban van, mégis kevésbé alkalmazott szer, terhességben, szoptatásban, gyermekkorban történő rendelése kiváltképpen nem ajánlott.

A *clobasam* (Frisium 10 mg) szintén a kis potenciálú benzodiazepinek közé tartozik, felezési ideje 18-30 óra. Súlyos, elviselhetetlen szorongás, álmatlanság esetén javallt, 2-4 hétig, 20, maximum 30 mg teljes napi dózisban. Emellett epilepszia kezelésében is alkalmazzák. Időseknél a mellékhatások nagyobb valószínűsége miatt alacsonyabb dózisok alkalmazandók, szoros követés mellett, míg gyermekeknél hat éves kor felett lehet a terápiát 5 mg/nap dózissal indítani, fokozott ellenőrzés melletti óvatos és mérsékelt dóziszemeléssel. A clobazam tartós (4-6 héten túli) alkalmazása szorongás kezelésére nem javallt, mert függőség kialakulásához vezethet.

Napjainkban, a különböző pszichiátriai betegségek kapcsán megjelenő szorongások kezelésének leggyakrabban alkalmazott készítményei a nagy potenciálú benzodiazepin szerek. Ezek közé tartozik az *alprazolam* (Xanax, Frontin, Helex: 0,25, 0,5, 1 mg, ill. 0,5, 1, 2 mg retard tabletta) és a *clonazepam* (Rivotril 0,5, 2 mg, tabletta, 1 mg injekció, Clonazepam TC 0,5, 1, 2 mg, tabletta). Az alprazolam átlagos napi dózisa 2-6 mg, míg a clonazepamé 2-4 mg. Mindkét szert alkalmazzák pánikbetegség, fóbiák, esetleg kényszerbetegség kezelésében. Az alprazolam felezési ideje 10-16 óra, ezért napi többszöri adagolást igényel, de a retard készítmény esetén napi 1-2-szeri bevétel elégséges.

A nagy potenciálú benzodiazepinek esetén is érvényes, hogy lehetőség szerint rövidtávú (legfeljebb 4-6 hétig tartó) alkalmazásra, és a legalacsonyabb hatékony adag beállítására kell törekedni. Krónikus szorongásos zavarok esetén a hosszabbtávú (6-8 hónap) kezelés is megindokolható, rendszeres orvosi kontroll mellett. Terhességben, szoptatásban, mint a többi BDZ is, ellenjavalltak (alprazolam D, clonazepam C kategóriájú kockázatú). Az alprazolam gyermekkori alkalmazásával kapcsolatosan nincsenek megbízható tapasztalatok, míg az antiepileptikumként gyermekeknél használt clonazepam maximális napi dózisa ebben az életkorban 0,2 mg/ttkg/nap (Pharmindex Plus 2014).

7.2.1.2. Benzodiazepin-szerkezetű altatók

A midazolam (Dormicum, 7,5, 15 mg tableta, injekció, Midazolam-Torrex, Midazolam-Human injekció) rövid hatástartamú készítmény, hatástartama 6 óránál rövidebb. Altatónak 7,5-15 mg-os tablettát szoktak rendelni. A brotizolam (Lendormin, 0,25 mg) és a cinolazepam (Gerodorm) szintén inkább elaltató szerek, hatásuk 6 óránál rövidebb ideig tart, esti napi ½-1 tablettában alkalmazva.

A temazepam (Signopam) közepes hatástartamú szer, körülbelül 7-11 óra felezési idővel. A régóta, több évtizede használt nitrazepam (Eunocin) hosszú felezési idejű altató, melynek hatása gyakran áthúzódik a következő napra, álmoságot, bágyadtságot okozva. Manapság emiatt nem tartjuk korszerű szernek. Az előzőekben leírt benzodiazepin-altatók esetében is, maximum rövidtávú, 1-2 hetes alkalmazás javasolt. Hosszabb alkalmazás esetén az addikció kialakulásának veszélye jelentős mértékben fennáll, ezért előnyben részesítjük az alább taglalt, kedvező hatásukban a benzodiazepinhez hasonló, ám addiktív mellékhatás nélküli szereket (Fazekas és Martényi 1993, Vágvölgyi 2013, Pharmindex Plus 2014).

7.2.2. A BDZ-kötőhelyen ható nem-BDZ struktúrájú szerek

A GABA_A BDZ-1 kötőhelyein ható, nem-BDZ-szerkezetű, altató hatású vegyületek (zolpidem, zopiclon, zaleplon) tartoznak ide. Ezek rövid felezési idejű, elaltató szerek. Mai tudásunk alapján nem dezorganizálják az alvás fiziológiás szerveződését, és tolerancia, függőség sem alakul ki velük szemben (Tringer 2010).

A zaleplon az 5 és 10 mg tartalmú Andante kapszulában van forgalomban, míg a zolpidem 10 mg-os tablettákban (Stilnox, Hypnogen, Somnogen, Zolep, Zolpidem, Zolsana, Sanval, utóbbi 5 mg-os tablettában is). A zopiclon 7,5 mg-os tablettái az Imovan, Somnol, Zopigen, Zopitidin. Tulajdonképpen, főként a zaleplon és a zolpidem esetében ultrarövid hatástartamú (4 óránál rövidebb) szerekről van szó. Az ebbe a csoportba tartozó három szer hatása kedvező, mellékhatásaik, illetve utóhatásaik általában csekélyek. Ezért veszélyes munkát végzőknek, illetve nagy figyelmet igénylő munkát végzőknek is rendelhetők. Előnyös hatásaik miatt az utóbbi időben egyre népszerűbb, egyre gyakrabban rendelt szerek (Vágvölgyi 2013, Barthó 2011, Pharmindex Plus 2014).

7.2.3. Azaspironok (5-HT_{1A} receptor parciális agonisták)

A *bupiron* (Anxiron, Spitomin 5-10 mg) tartozik ide, melynek hatásmódja ugyan nem teljesen tisztázott, de fő hatásmechanizmusát a szerotonin-5HT_{1A} receptor parciális agonistájaként fejt ki, mely által a raphe-magvakban a szerotoninerg aktivitást csökkenti, míg a hippocampusban ellentétes hatású. A mezolimbikus D₂-receptorokra is gátló hatása van, valamint valószínűleg antagonistá hatást fejt ki az alfa-2 adrenerg receptorokra is. A korábbiaktól eltérő hatású szorongásoldó, elsősorban a generalizált szorongást mérsékli, a benzodiazepinekre jellemző összes egyéb hatás nélkül. Rövid felezési ideje miatt napi háromszori adagolása szükséges. Hatása az antidepresszív szerekéhez hasonlóan, 2-3 hét alatt alakul ki. Közepes erősségű szorongásoldószer, mely csak tartós, krónikus kezelésre alkalmas, viszont tolerancia, hozzászokás, függőség nem alakul ki vele szemben (Tringer 2010, Barthó 2011, Pharmindex Plus 2014). Terhességben kockázati faktora: B (Belső 2009).

7.2.4. Barbiturátok és hasonló hatású vegyületek

A barbiturátok és hasonló készítmények (pl. glutethimid = Noxiron), valamint a korábban szorongásoldóként kiterjedten használt meprobamát (Andaxin) elavult készítményeknek számítanak, legtöbbjüket kivonták a piacról. Jelenleg szorongásoldó- és altatószerként nem jönnek már szóba. Az irántuk való jelentős mértékű tolerancia, a keskeny terápiás ablak, mérgezés esetén légzés-depresszió, keringés-összeomlás, veseelégtelenség és szívizom-károsodás veszélye, továbbá jelentős addiktív potenciál, enziminduktor-hatás miatt alkalmazásuk korszerűtlenné vált.

7.2.5. Egyéb vegyületek: antihisztaminok, béta-blokkolók, melatonin-agonisták

A béta-blokkolókat (propranolol, atenolol) a XX. század végén alkalmazták a pánikszindróma és egyéb szorongásos zavarok kezelésére, azon az alapon, hogy szorongásos állapotban a béta-adrenerg-aktivitás gátlása a szorongás csökkenését eredményezheti. A nagy potenciálú benzodiazepinek és az antidepresszívumok előtérbe kerülésével a szorongásos zavarok számos területének kezelésében a béta-blokkolók háttérbe szorultak. Szorongásoldó dózisban ugyanis csökkentik a szívfrekvenciát és a vérnyomást is.

Az *antihisztamin* hatású (hisztamin H₁-receptor antagonistá) anxiolitikus vegyület a hidroxizin (Atarax 25 mg filmtabletta), melyet napi háromszori adagra elosztva, 50-300

mg/nap dózisban lehet szorongás kezelésére alkalmazni, de szorongáscsökkentő hatása gyenge, azon kívül enyhe antikolinerg hatása is van. Csökkentettebb dózisban gyermekkorban is alkalmazható, ugyanakkor terhesség alatt és szoptatáskor ellenjavallt. Újabban időskorban és 100 mg feletti dózisban a QT-megnyúlás kockázata miatt nem javasolják. A gyakorlatban nem igazán terjedt el.

A szedato-hipnotikumok közé sorolható a forgalomból korábban kivont, majd ismét piacra engedett *clomethiazole* (Heminevrin 300 mg kapszula), amit elvonási tünetek kezelésére használnak elsősorban. Jelentős addiktív potenciálja van.

Megemlíthetjük még a *melatonin-receptor* agonisták közé tartozó melatonint (Biomelatonin 3 mg filmtabletta, Circadin 2 mg retard tablettá), amit elsősorban a több időzóna átrepülésekor jelentkező „jat-lag”-típusú alvászavar kezelésére tartanak hasznosnak. Ugyancsak melatonin receptor agonista a ramaltea, mely az elalvást segíti a GABA-rendszerrel függetlenül (Barthó 2011). Magyarországi forgalomban jelenleg nincsen.

Összefoglalás

Az ebben a fejezetben tárgyalt szerek alkalmazásának elsődleges célja a szorongás oldása vagy az alvás javítása, az alvászavarok kezelése. A napjainkban használt anxiolitikumok vagy ataraktikumok túlnyomó része benzodiazepin-származék. Hatásmechanizmusuk az inotrop GABA-A receptorkomplexhez kötött. Ennek speciális régiójához, az ún. BDZ-receptorhoz (valójában inkább a receptorkomplexumon belüli modulátorhelyről van szó) kötődve fokozzák a receptor GABA iránti érzékenységét. A BDZ-kötőhelyek között sikerült két típust (BDZ₁ vagy ω_1 és BDZ₂ vagy ω_2) azonosítani, az elsőnek az alvás szervezésében van szerepe, az utóbbi pedig a memóriával, a kognitív és a motoros működésekkel áll kapcsolatban.

A szorongásoldók között különböző csoportokat különböztethetünk meg, úgymint benzodiazepinek, a BDZ-kötőhelyen ható nem-BDZ struktúrájú szerek, azaspironok (5-HT_{1A} receptor parciális agonisták), barbiturátok és hasonló hatású vegyületek (glutethimid, meprobamat) és egyéb vegyületek: antihisztaminok, β -blockolók, melatonin-receptor agonisták.

A benzodiazepineknek anxiolitikus, szedatohipnotikus, centrális izomrelaxáns, antikonvulzív és amnesztikus klinikai hatásuk van szerenként eltérő mértékben.

Megkülönböztetünk kis-, közepes és nagypotenciálú BDZ-szereket, utóbbiak közé tartozik a clonazepam és az alprazolam. A benzodazepinekhez hozzászokás alakulhat ki, megvonásos tünetekkel, illetve tartós szedést követő hirtelen elhagyásukkor rebound-jelenségekkel kell számolni. Emellett tartós szedésük mellett csökken az új ismeretek iránti fogékonyság, a tanulási képesség is. Számos adekvát klinikai alkalmazásuk mellett lehetőleg rövid ideig tartó kezelésre és a minimálisan szükséges dóziszra kell törekedni. A kispotenciálú anxiolitikumokat inkább az akut ellátásban alkalmazzuk, míg az alprazolam, clonazepam kezelés adott esetben (pánik, OCD) több hónapig is tarthat. A BDZ-altatószerek közül a rövid és közepes hatástartamú készítményeket adjuk, azokat is rövid, 1-2 hetes időtartamban. Előnyös hatásuk és kedvező mellékhatás-profiljuk miatt elterjedtebben alkalmazzák a BDZ-kötőhelyen ható, nem BDZ szerkezetű altatókat (zolpidem, zopiclon, zaleplon). A szerotonin-5-HT_{1A} receptor parciális agonistájaként ható buspiront tartós szorongásoldó kezelésre alkalmazzuk főként generalizált szorongás szindrómában.

Egyéb, kevésbé elterjedten alkalmazott szorongásoldó szerek még a béta-blokolók, az antihisztamin hatású hidroxizin, a jelentős addiktív potenciálú clomethiazol és az alvás javítására a melatonin-receptor agonista melatonin.

Ajánlott irodalom

Barthó L: Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek. Alkohol. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 364-380, 2011.

Faludi G: Szorongásoldók. In: Füredi F, Buda B, Németh A, Tariska P: A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, 451-460, 1998.

Bitter I, Rihmer Z: Gyakorlati pszichofarmakológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 455-478, 2010.

8. Nootropikumok, demencia-elleni gyógyszerek

Korunkban, az átlagéletkor növekedésével egyre nagyobb közegészségügyi problémát jelent az idős koraal gyakoribbá váló szellemi hanyatlás, demencia kezelése illetve az érintett személyek ellátása. A 65 év feletti korosztályban mintegy 5-15%-ra teszik a

különböző mértékű szellemi leépülés prevalenciáját (Tringer 2010), míg a 80 év feletti korosztályban minden ötödik személy érintett. A mentális funkciók kifejezett romlása jelentkezik, a meóriakárosodás az új dolgok elsajátításának vagy a korábban megtanult információk előhívásának csökkenésében nyilvánul meg. A kortikális funkciók romlásának afázia, apraxia, agnózia, valamint a tervezés, szervezés, absztrakciós készség, ítélőképesség (végrehajtó funkciók) zavara lesz a következménye (DSM-IV 1995). A személyiség is megváltozhat, a korábbi személyiségvonások felerősödhetnek vagy a kritikai készség romlása által korábban féken tartott viselkedésformák jelenhetnek meg, az indítékélet megváltozik. Megkülönböztetünk priemer, neurodegeneratív demenciákat (Alzheimer-kór, Huntington-kór stb.) és másodlagos (toxikus hatások, agyi keringési zavarok, vitaminhiány, anyagcserezavarok, agyi sérülések stb. okozta) demenciákat. A különféle demenciák folyamatának lassítására egyelőre igencsak korlátozott lehetőségeink vannak, érthető, hogy a fejlettebb országokban jelentős kutatás folyik a szellemi hanyatlást megfékező szerek előállítására.

Természetesen, főként a másodlagos demenciák esetében, amennyire lehetséges, oki kezelésre törekszünk, mely az alapbetegség javítását (belgyógyászati kezelését) jelenti, ezzel itt nem foglalkozunk. A károsodott szellemi funkciók javítására alkalmazható szereket az alábbiakban foglalom röviden össze.

8.1. Nootropikumok

A nootrop hatású szerek kémiai szerkezetük szerint és hatásmechanizmusukban is eltérőek. Javítják az agyi keringést (mikrocirkuláció), a központi idegrendszer anyagcsere-viszonyait, fokozzák az oxigén és a glukózfelvételt, valamint a glukózmétabolizmust.

A *piracetam* (Nootropil, Cerebryl, Pirabene, Memoril, Cognit, Piracetam Solpharma) ciklusos GABA-származék, 800, 1200 mg-os tabletták, valamint infúziós készítmények alakjában van forgalomban. Napi 2400-4800 mg dózisban, per os napi 2-3-szori bevételre elosztva, organikus kognitív zavarokban (Alzheimer-kór, multiinfarctus-demencia, toxikus demenciák) javítja a memóriát, a figyelemzavart, a vigilitást és a motivációhiányt. (PharmindeX 2014, Vágvölgyi 2013). 8 éven felüli gyermekek és serdülők dyslexiájának kezelésére is alkalmazzák napi 3,2 g dózisban logopédiai módszerek mellett. Mellékhatásként gyakran okoz ingerlékenységet, szorongást,

nyugtalan-ságot, alvászavart, adagolása ezért az esti órákban ellenjavallt. Terhességben, szoptatás alatt adása nem javasolt. (Pharmindex 2014)

A *vinpocetin* (Cavinton 5 és 10 mg tbl, 5 mg/2 ml inj., Vinpocetin-Covex 5 mg tbl.) kémiailag szintén ciklikus GABA-származék. Neuroprotektív hatása által csökkenti az excitatoros aminosavak által kiváltott citotoxikus reakciók káros hatását, növeli az agyi véráramlást és javítja a mikrocirkulációt, fokozza az oxigénfelhasználást és az aerob glikolízist. Szokásos adagja napi 3x5-10 mg. Alzheimer típusú demenciában is, de főként multiinartus demenciában, stroke utáni állapotokban javasolható. Gyermekekben, terhességben, szoptatás alatt nem adjuk. (Pharmindex 2014)

A *nicergolin* (Sermion 30 mg filmtabletta, Ergotop) napi 1-2 alkalommal összesen 30-60 mg dózisban adható a kognitív, hangulati és figyelmi funkciók javítása céljából különböző demenciákban. Növeli a glukózzmetabolizmust, a fehérjeszintézist, neuroprotektív hatása van és megakadályozza az acetilkolin csökkenését, fokozza a DA-anyagcserét. (Pharmindex 2014).

Megemlíthetjük még a *ginko biloba* (Bilobil, Gingium, Tebofortan) növényi kivonatot, mely napi 2x40-80 mg dózisban adva szintén javítja az agysejtek glukózzmetabolizmusát, az agyi véráramlást, és fokozza az agyszövet hipoxia-toleranciáját is (Vágvölgyi 2013).

8.2. Anti-demencia szerek

A *donepezil* (Aricept, Donectil, Palixid, Cognezil, Donesyn, Donepezil 5 és 10 mg tabl.) és a *rivastigmin* (Exelon 1,5; 3; 4,5; 6 mg caps, 4,6; 9,5 mg/24 órás transzdermális tapasz) az enyhe vagy közép-súlyos Alzheimer típusú demencia tüneti kezelésében alkalmazható szerek. A *kolinészteráz* enzim gátlásával növelik a központi idegrendszerben az ACh-szintet és javítják a kolinerg funkciókat. Bár a vizsgálatok hatékonyságukat pozitívnak értékelik, a hatékonyság előre nem jósolható be, általában időleges lassítása csak a folyamatnak, ezen kívül pedig a mellékhatások (gyomor-bélrendszeri tünetek, izomgörcsök, alvászavar, agitáció, agresszivitás) kedvezőtlenek és gyakoriak, nem utolsó sorban pedig a szerek igen drágák. A donepezil dózisa 5, majd 10 mg, a rivastigmin 2x1,5 mg-ról emelhető maximum 2x6 mg-ig, fokozatosan, a hatás és a mellékhatások figyelembevételével (Pharmindex Plus 2014).

A *memantin* (Ebixa 10 mg tbl, oldat) gyenge NMDA-receptor (N-metil-D-aszpartát) antagonistája. Ezáltal csökkenti a tartós glutamaterg ingerület-átvitel idegsejt-károsító (excitotoxikus) hatását, míg a glutamátnek a memória szempontjából fontos normális funkcióját nem gátolja jelentősen (Magyar és Szökő 2011/2). Dózisa napi 5 mg-ról indulva emelhető 4 hét alatt napi 20 mg-ig.

Megjegyzendő, hogy számos szer hatását vizsgálták illetve vizsgálják az Alzheimer-kórra és egyéb demenciákra vonatkozó hatékonyságuk szempontjából (nem szteroid gyulladáscsökkentők, ösztrogének, kalciumcsatorna-gátlók, antioxidánsok stb.)(Magyar és Szökő 2011/2). Tekintettel arra, hogy ezeknek a szereknek a megfelelő hatékonysága egyelőre nem bizonyított és a gyakorlati alkalmazásuk is hiányzik, tárgyalásukra nem tértek ki.

Összefoglalás

A demenciák kezelésében alkalmazott szerek a nootropikumok és a kifejezetten az Alzheimer típusú demencia tüneti kezelésében alkalmazott antidemencia-szerek. A nootrop hatású szerek kémiai szerkezetük szerint és hatásmechanizmusukban is eltérőek. Javítják az agyi keringést (mikrocirkuláció), a központi idegrendszer anyagcsereviszonyait, fokozzák az oxigén- és a glukózfelvételt, valamint a glukózmétabolizmust. A piracetam, vinpocetin, nicergolin és a ginkgo biloba van magyar forgalomban közülük.

Az enyhébb vagy középsúlyos Alzheimer-kór tüneti kezelésében alkalmazzák a kolinészteráz-bénítót donepezilt és rivastigmint, valamint az NMDA-antagonista memantint. Sajnos ezeknek hatékonysága nem bejósolható, időleges, és mellékhatásprofiljuk sem kedvező. Kiterjedt kutatások folynak újabb hatékony szerek irányában.

Ajánlott irodalom

Magyar K, Szökő É: A neurodegeneratív betegségek gyógyszerterápiája, In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 434-447, 2011.

Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010.

9. Pszichostimulánsok, ADHD kezelésében használt szerek

A pszichostimulánsok legtöbbje tulajdonképpen az addiktív betegek abúzusában szereplő szer, de a *metylphenidate* (Ritalin 10 mg, Ritalin LA 20-30-40 mg módosított hatóanyag-leadású keménykapszula) az orvosi ellátásban is szerepet kap. Hasonló a nem pszichostimuláns *atomoxetine* (Strattera 10-18-25-40-60 mg keménykapszula) indikációs területe.

A Ritalint főként figyelmi deficit, hiperaktivitás (ADHD) esetén és narcolepsiában alkalmazzák hat éves kor fölötti gyermekek számára. Hatását annak tulajdonítják, hogy a striatumban gátolja a dopamin visszavételét a felszabadulás serkentése nélkül. A napi dózist a legalacsonyabb dóziszról indulva kell kititrálni, a maximálisan alkalmazható mennyiség napi 60 mg. Rövid felezési ideje miatt napi 2-3-szori bevétel szükséges. Pszichiátriai betegségek és több belgyógyászati betegség kizárják az alkalmazását. A testsúlyt és a növekedést rendszeresen kontrollálni kell a kezelés alatt. Terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. (Pharminindex Plus 2014).

Az *atomoxetin* a preszinaptikus noradrenalin transzporter nagymértékben szelektív és hatásos inhibitora. A noradrenalin-visszavétel gátlásán túl közvetett hatása van a dopamin-visszavételre is, de csak az agykéregben. Szintén a gyermek- és serdülőkori, valamint felnőtt ADHD kezelésében alkalmazott szer. Dózisát 0,3 mg/kg/nap-ról indulva lehet 1-3 hét alatt 1,2-1,8 mg/kg-ig, illetve 70 kg feletti adolescens és felnőtt személyeknél 40 mg napi dóziszról 100-120 mg-ra beállítani (Pharminindex Plus 2014, Wagner és Pliszka 2013). A fejlődés és a pszichiátriai állapot (esetleges szuicid gondolatok) rendszeres kontrollja itt is szükséges. A gyakori gyomorbél-rendszeri mellékhatások az étkezés utáni bevétellel csökkenthetők. Érdemi adatok hiánya miatt terhesség és szoptatás alatt nem alkalmazható.

10. A szkizofrénia, egyéb pszichotikus zavarok és megvonási szindrómák pszichofarmakológiai kezelése

10.1. A szkizofrénia kezelése

A farmakoterápia, illetve az antipszichotikumok a szkizofrénia kezelésének fő erősségét képezik. A megfelelő gyógyszerelés jelentős mértékben elősegíti a tünetek csökkenését és hosszabb távon a pszichoszociális teljesítmény javulását. Az antipszichotikumok hatékonysága egyértelműen bizonyított a placebohoz képest. Az antipszichotikumok ugyan nem gyógyítják meg a szkizofréniát, de a tünetek csökkentésében és ezáltal egy jobb életminőség biztosításában nélkülözhetetlen szerepet játszanak. Mivel az egyes antipszichotikumok között a hatékonyságukban szignifikáns különbséget eddig nem sikerült kimutatni, és az egyes szkizofrén alcsoportokra vonatkozóan sem sikerült specifikus terápiát találni, a gyógyszerválasztást leginkább a várható mellékhatások, esetleg a betegnél vagy valamelyik családtagjánál korábban tapasztalt pozitív hatások befolyásolják. Mindezek mellett a gyógyszerelést az aktuálisan fennálló tünettan figyelembevételével választjuk meg (Tringer 2010, Stroup és mtsai 2006).

A szkizofrénia kezelésénél el kell különítenünk az akut állapot kezelését és a krónikus, fenntartó kezelést. Az akut pszichotikus vagy agitált állapotokban pozitív tünetekkel jelentkező szkizofrén epizód esetén indokolt a tünetek gyors befolyásolása. Ebből a célból, mind a mai napig, inkább a nagy potenciálú, tradicionális szereket alkalmazzák, 15-20 mg haloperidol, illetve 500-600 mg chlorpromazin ekvivalens napi dózisban (Stroup és mtsai 2006, Woo és mtsai 2013, Andreasen és Black 1997). A pszichomotoros nyugtalanság és agresszivitás kezelésére ezek mellett inkább benzodiazepineket javasolnak, diazepam (napi 10-80 mg) vagy clonazepam (napi 2-6 mg), parenterális adagolásban. A célunk ilyenkor kettős, egyrészt az antipszichotikus kezelés elindítása, továbbá a heveny nyugtalansággal, veszélyeztető állapottal járó tünetek gyors csökkentése. A relatíve nagy dózisú, nagy pontenciálú antipszichotikumok, és az ehhez kapcsolódó benzodiazepin kezelés szolgálja a nyugtalan, agitált, agresszív állapot, dezintegráció mielőbbi megszüntetését, vagy esetleg a fennálló kataton stupor, negativizmus oldását. Az előbb említett dózisok néhány napon, kedvezőtlen esetben csak 1-2 héten belül hoznak egyértelműnek mondható eredményt. Heveny, agitált, veszélyeztető állapotok ellátása az állapot megnyugtató rendezéséig többnyire pszichiátriai osztályon belüli intenzív ellátást tesz szükségessé. A nagyon nyugtalan,

kontrollálhatatlan betegek kezelése általában napi többszöri antipszichotikum és benzodiazepin adagolást igényel. Az antipszichotikumok akut állapotban történő beállításánál érdemes figyelembe venni, hogy a fentebb említett dózis felett az antipszichotikus hatás már nem fokozódik, csupán a mellékhatások kockázata nő. (Fazekas és Martényi 1993, Andreasen és Black 1997, Tringer 2010, Stroup és mtsai 2006).

Amennyiben a heveny pszichotikus állapot tünetei nem járnak közvetlenül veszélyeztető állapottal, és elérhető a beteg együttműködése, úgy célszerűbb azt az antipszichotikumot beállítani, amelyet a későbbiek során is adni akarunk. A mai helyzet szerint ezek leginkább az atípusos antipszichotikumok, melyekkel való kezelés felépítése többnyire fokozatosan történik, alacsonyabb dózisokkal indítva. Clozapin beállítása esetén különösképpen tekintettel kell lenni többek között a benzodiazepinekkel adott interakcióra, mely légzésdepressziót okozhat. Az antipszichotikus gyógyszerek és metabolitjaik plazma-koncentrációjának a terápiás válasszal való kapcsolatba hozása a különböző kutatásokban nem igazán sikerült, nagyjából úgy tűnik mégis, hogy a Haloperidol 5-15 ng/ml és a clozapin 500 ng/ml feletti vérszintje az állapotjavulással társítható volt (Andreasen és Black 1997). A parenteralisan adott benzodiazepinek (pl. iv. clonazepam) a katonon gátlási tünetek és a katonon stupor rapid oldódását eredményezhetik. (Fazekas és Martényi 1993, Miller és mtsai 2006). A gyógyszerbeállításnál célszerű figyelembe venni azt is, hogy az első epizódos szkizofrén betegek alacsonyabb gyógyszeradagokra is gyorsan reagálnak (Chakos és mtsai 2001– id: Perkins és mtsai 2006).

A heveny állapot lecsengésével a benzodiazepinek csökkenthetővé, majd elhagyhatóvá válnak. A rövid tartamú kezelésre javulást mutató pácienseknél a hosszabb távú, fenntartó antipszichotikus kezelés perspektívája jó eredményeket ígér. Egyúttal fontos az antipszichotikus kezelés folytatása, illetve a megfelelő antipszichotikum beállítása. Általában monoterápiára kell törekednünk az antipszichotikumok vonatkozásában, több antipszichotikum együttes adásának nagyobb hatékonyságára ugyanis nincsenek egyértelmű bizonyítékok, míg a mellékhatások kockázata megnövekszik. Ritka, terápia-rezisztens eseteknél indokolt lehet mégis több antipszichotikum együttes adása is (Trixler és Tényi 2009). Fenntartó dózisban a lehető legkisebb adagot kell betitralni, mely mellett a pszichotikus tünetek kontrollja még elérhető, miközben a mellékhatások még nem, vagy csupán mérsékelten jelentkeznek. Figyelembeveendő, hogy egy antipszichotikum

esetében a *steady state* kialakulásához legalább 4-5 eliminációs felezési idő szükséges, ami minimum 4-5 napot jelent, de az atípusos antipszichotikumok esetében általában még ennél is többet. Az antipszichotikus terápia hatás megjelenéséhez általában 1-3 hétre van szükség, a kiteljesedéséhez pedig 6-8 hétre (Andreasen és Black 1997, Tringer 2010).

Tulajdonképpen így módon 4-6 hét elteltével mondható csak ki egy antipszichotikum hatástalansága. Amennyiben az eredetileg beállított antipszichotikum tradicionális volt, úgy mindenképpen atípusosra kell áttérnünk, atípusos szer esetében pedig egy másik atípusos szert kell választanunk. Az akut kezelésben alkalmazott terápia tartományban beállított antipszichotikum hatástalansága esetén a megemelt dózis, avagy annak hosszabb ideig való alkalmazása, esetleg más antipszichotikummal történő kombinálása nem mutatkozott hatékonynak a vizsgálatok alapján (Perkins és mtsai 2006, Miller és mtsai 2006).

A fenntartó antipszichotikus kezelés esetén a per os tablettában adható gyógyszereket részesítjük előnyben, márcsak azért is, mivel az atípusos szerek többsége ilyen alakban hozzáférhető - bár vannak kivételek is (az olanzapinnak és a risperidonnak depo-injekciós kiszárlása is létezik). Rossz vagy kétséges együttműködést (compliance) mutató betegek esetében indokoltá válik a depot-antipszichotikumok alkalmazása. A szükséges havi depot-dózis a beállításkor per os alkalmazott hatékony napi összdózis körülbelül 12-14-szerese (Fazekas és Martényi 1993). Depot-injekciós kezelés esetén a legkisebb hatékony dózis alkalmazása indokolt. Nemzetközi konszenzus ajánlás alapján fenntartó gyógyszeres kezelés az első epizódot követően legalább egy évig, az azt követő első visszaesés után két évig, többszörös visszaesés esetén pedig éveken át indokolt (Trixler és Tényi 2009, Stroup és mtsai 2006).

A hosszantartó gyógyszeres terápia során természetesen mind a mellékhatások, mind pedig a labor-paraméterek rendszeres (féléves, éves) ellenőrzése szükséges. A korábbi cikk-cakk kezelések (a fenntartó dózis mellett heti 2-3 napon megemelt, többszörös dózis alkalmazása), valamint tünetmentes betegek esetén egy-egy nap gyógyszer-kihagyás (drog-holiday) nem indokolt, klinikai hatékonyságuk ugyanis nem igazolt, ugyanakkor növelik a mellékhatások megjelenésének veszélyét (Berger és Rexroth 1980 – idézi Bitter és Rihmer 1986).

Jól beállított fenntartó kezelés mellett a visszaesések száma a kezelés nélküli eseteknél észleltnek körülbelül a harmadára csökkent (Tringer 2010). Sajnos a fenntartó kezelés ellenére is relapszusba kerül a páciensek mintegy egyharmada 1-2 éven belül, ezek egy

részében azonban a compliance hiánya sem zárható ki (Andreasen és Black 1997, Perkins és mtsai 2006). Másrészt az antipszichotikus kezelés elhagyását követően sem esik vissza a betegeknek körülbelül egyötöde. Ezzel együtt bizonyított tény, hogy az antipszichotikumok a visszaesés kockázatát jelentős mértékben csökkentik, és arra vonatkozóan nem rendelkezünk megbízható adatokkal, hogy melyik betegnek van szüksége fenntartó kezelésre. A fenntartó kezelés szüneteltetéséről a pszichiáter alapos egyéni mérlegelés alapján – a visszaesési kockázat és a szövődmények felméréseivel hozhat döntést (Tringer 2010). Az antipszichotikumok leépítése elhagyás esetén fokozatosan kell, hogy történjen, és a leállítást meg kell szüntetni, amennyiben kiújulnak a tünetek.

Fenntartó kezelésre általában a második generációs szereket javasolják, elsősorban a mellékhatások alacsonyabb kockázata miatt (Lehman és mtsai 2004, idézi Perkins és mtsai 2006). Mindenképpen második generációs szer beállítása javasolt negatív tünetek fennállása esetén (Lieberman és mtsai 2003/a-b, idézi Perkins és mtsai 2006). Több kontrollált vizsgálat szerint a második generációs szerek legalább annyira hatékonyak, mint az első generációsok (Davis és mtsai 2003, Lieberman és mtsai 2005 – idézi: Perkins és mtsai 2006). Egy vizsgálat szerint kétéves haloperidol kezeléssel ellentétben olanzapin kezelés mellett MRI-vizsgálatban nem volt megfigyelhető az agyi szürkeállomány térfogatának csökkenése, amely összefüggést mutatott a jobb neurokognitív funkciókkal és az enyhébb negatív tünetekkel. Mindez felvetette az első generációs szerek neurotoxicitásával szemben a második generációs szerek neuroprotektív sajátosságát (Lieberman és mtsai 2005, idézi: Perkins és mtsai 2006).

Tekintettel arra, hogy az antipszichotikus hatás egy-két hét alatt fejlődik ki, és a pozitív tünetek visszafejlődése (remisszió) több hónapot is igénybe vehet, célszerű elkerülni a gyors dózisemelést, főként a mellékhatások kockázatának növekedése miatt, melyek alááshatják a hosszú távú terápiás együttműködést is (Perkins 2006).

Számos közlemény szól a korai kezelésbe vétel előnyeiről és a kezelés elmaradásának problémás voltáról (Larsen és mtsai 2001, Addington és mtsai 2002, idézi Perkins és mtsai 2006). Az esetek körülbelül felében ugyanis a betegség lappangva fejlődik ki, abnormális perceptuális élmények, hallucinációk (kopogó, suttogó hangok), gyanakvás, vonatkoztatások, figyelemzavarok, munkahelyi, iskolai és/vagy a szociális teljesítmény hanyatlásának tüneteivel (Addington és mtsai 2002, idézi Perkins és mtsai 2006). A szociális funkciók károsodása leginkább a kognitív deficittel, negatív tünetekkel függ

össze. A kezeletlen állapot idejét amerikai adatok alapján átlagosan egy évre teszik (Perkins és mtsai 2006), és okát elsősorban abban látják, hogy a beteg és környezete vagy nem ismeri fel kellő időben a betegséget, vagy félnek a betegséggel való szembesüléstől. A korai kezelésbe vétel és az azt követő fenntartó kezelés mellett szól az is, hogy a szkizofrénia tünetei a személyiséget leginkább éppen a betegség első éveiben károsítják (késői 10-es vagy 20-as évek), amit a korai intervenció minimalizálhat, továbbá, hogy megelőzheti az agresszív viselkedésből származó esetleges bűncselekményeket, valamint a gyakori szuicid viselkedésből eredő tragédiákat (Milton és mtsai 2001, idézi Perkins és mtsai 2006).

A korai kezelésbe vétel mellett az antipszichotikumokra jobb terápiás válasz mutatkozott, mind a pozitív, mind pedig a negatív tünetek szempontjából. Csökkent a hospitalizációk száma, rövidültek a kórházi ápolási időszakok, és a prognózis is úgy tűnik, hogy javult (Perkins és mtsai 2006). A korai kezelésbe vétel mellett csökkentek a tünetek és a distressz, a pozitív tünetek gyorsabb remissziója, valamint jobb össz-funkcionális felépülés volt elérhető. Emellett a szövődmények és komorbid zavarok - violens magatartás, szuicidium, gyakori kóros pszichoaktív szerhasználat, addiktív magatartás (A. I. Green és mtsai 2004, idézi Perkins és mtsai 2006) is megelőzhetők, lényegesen ritkábbak voltak. (Perkins és mtsai 2006).

Természetesen a gyors kezelésbe vétel az első epizód esetén és az ezt követően beállított, megfelelő dóziséjú, fenntartó farmakoterápia csak az egyik kezelési modalitást képviseli. A relapszus-prevenció és a funkcionális felépülés elősegítése érdekében az optimális, fenntartó pszichofarmakológiai kezelés mellett pszicho- és szocioterápiás beavatkozásokra (egyéni, főként viselkedés- és kognitív terápia, családterápia, csoportterápia, pszichoedukáció, foglalkoztatás, közösségi kezelések) is szükség van (Kuipers és mtsai 2004, Leavy és mtsai 2004 – idézi: Perkins és mtsai 2006).

Napjainkban már az elsőként megválasztott pszichofarmakon is inkább második generációs szer, főleg a kevesebb mellékhatás miatt. Súlynövekedés, lipid-eltérések, prolaktin-emelkedés, diabetogén hatások ugyan itt is vannak, főleg az olanzapinnál. A többi atípusos szer esetén valamivel kevésbé fordulnak elő, de azok hatékonysága is kevésbé egyértelmű (quetiapin, ziprazidon, aripiprazol). Amennyiben a megfelelő dózisban és időben alkalmazott első generációs szer nem bizonyul hatékonynak, másik antipszichotikum beállítása jön szóba. Az antipszichotikumok váltása esetén az újabb szer fokozatos beállítása mellett általában az előző szer fokozatos elhagyása szükséges.

Különösképpen érvényes ez a jelentős antikolinerg és antihisztaminerg szerek (pl. clozapin) elhagyásakor. Amennyiben a második szerre is elégtelen a terápiás válasz, úgy harmadik szer (többnyire clozapin) beállítása jön szóba. s amennyiben ez sem hoz megfelelő eredményt, úgy esetleg ennek augmentálása vagy több antipszichotikum kombinációja (Miller és mtsai 2006). Terápia-rezisztensnek csak az olyan páciensek tekinthetők, akiknél perzisztens (pozitív) tünetek észlelhetők két vagy több, adekvát dózisú antipszichotikum kipróbálása ellenére (Buckley és mtsai 2001 – idézi: Miller és mtsai 2006). A mindennapi tevékenységet csak kismértékben befolyásoló reziduális tünetek nem indokolnak erőteljes terápia-módosítást. Terápia-rezisztencia esetén ellenőrizhetjük a gyógyszer plazmakoncentrációját a terápia adekvát voltának érdekében (Perry és mtsai 2001 – idézi: Miller és mtsai 2006).

Általában a szkizofrén betegek 10-20 %-át tekintik terápia-rezisztensnek a clozapin-terápiát és beleértve (Miller és mtsai 2006). Ilyen esetekben a clozapin augmentációját más antipszichotikum kombinációjával, ECT-kezeléssel, esetleg lamotrigin adásával lehet megkísérelni. Az egyéb antipszichotikumokkal történő kombinációnál inkább az erősebb dopaminreceptor-blokkoló szereket javasolják, annak ellenére, hogy ezekben az esetekben az extrapiramidális mellékhatások fokozódásával kell számolni (Kapur és mtsai 2002, idézi Miller és mtsai 2006). Egyes javaslatok szerint célszerűbb többféle gyógyszert is inkább monoterápiában kipróbálni (az első generációsokat is beleértve), semmint kombinálni, mivel így a mellékhatások kockázata kisebb. Terápia-rezisztencia esetén célszerű a nem-gyógyszeres beavatkozások alkalmazása, kognitív és viselkedésterápia, szupportív csoportok, családterápia hasznosak lehetnek (Cormac és mtsai 2002, Dixon és mtsai 2001 – idézi Miller és mtsai 2006).

A szkizofréniában gyakran súlyos fokban megmutatkozó neuro-kognitív funkcióromlás kezelése különösen fontos, ezért az újabb kutatások erre is irányulnak. (Moghaddam 2004 – idézi Woo és mtsai 2013). A negatív kognitív tünetek javulása hosszabb időt igényel, mint a pozitív tüneteké, refrakter jellegük a nem-optimális felépülésben jelentős oki szerepet játszik. A második generációs szerek – mint tudjuk - e tekintetben szintén hatékonyabbak. A negatív és kognitív tüneteket a verbális gördülékenység, motoros funkciók, verbális memória, munkamemória és a vigilancia mérésével és ellenőrzésével vizsgálhatjuk (Perkins és mtsai 2006). Habár az antipszichotikumok kombinációjának hatékonyságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő tudományosan megalapozott vizsgálat a hatékonyság igazolására, a szkizofrén betegeknek mintegy 10-

20 %-a részesül kombinált antipszichotikus kezelésben amerikai adatok szerint. Bár a kombináció terápia-rezisztens esetekben hatásos lehet, ellene szól a mellékhatások szükségtelen összegződése, az ártalmas gyógyszer-kölcsönhatások megjelenése, valamint a megfelelő gyógyszeradagok beállítási nehézségei és a feltételezhetően magasabb költségek (Miller és Craig 2002 – idézi: Miller és mtsai 2006).

Az antipszichotikus kezelés mellett kiegészítő gyógyszeres kezelések is szóba jönnek, például lithium, carbamazepin, valproát, lamotrigin, elsősorban az antipszichotikumok hatásának adjuválására, avagy az impulzivitás, agresszivitás, hangulati labilitás csökkentésére, elsősorban szkizoaffektív zavarok esetén. Elsősorban SSRI-jellegű antidepresszívumok beállítására is sor kerülhet, főként posztpszichotikus depresszióban, de úgy tűnik, negatív tünetes szkizofréniák esetében is eredményes lehet (Tringer 2010, Addington és mtsai 2002, Stroup és mtsai 2006), bár az utóbbival kapcsolatban eredmények ellentmondóak. Szorongáscsökkentés céljából benzodiazepin-készítmények is alkalmazhatók, de – az addikció veszélye miatt - inkább korlátozott ideig.

A szuicidium kockázata a szkizofrén betegeknél magas. 10 % a befejezett öngyilkosság, melyeknek több mint a fele a betegség első öt évében következik be (Verdoux és mtsai 2001 – idézi Perkins és mtsai 2006). A betegek mintegy 15-25 %-a az első kezelésbe vétel előtt hajt végre szuicid kísérletet (J. Addington és mtsai 2004 – idézi: Perkins és mtsai 2006). Ennek a körülménynek az oka a gyakori posztpszichotikus depresszió, de a primer pszichotikus tünetek is okozhatják (paranoia, imperatív hallucinációk, stb.). Ha több második generációs szerre nem reagál a kórkép és a szuicidium kockázata kifejezett, úgy mindenképpen clozapin beállítása javasolt. A beállítandó fenntartó kezelés mellett szól, hogy antipszichotikus kezelés nélkül egy év alatt a betegek egyharmada, két év alatt a kétharmada, hosszabb utókövetés alatt 90 %-uk visszaesik, ami antipszichotikus kezeléssel jelentős mértékben csökkenthető. Úgy tűnik, hogy minél több pszichotikus epizódot él át az adott személy – főleg az első 5-10 évben -, annál alacsonyabb mértékű a felépülése, és a betegség kronicizálódásának a jelei mutatkoznak (Perkins és mtsai 2006).

10.2. Egyéb pszichotikus zavarok kezelése

Szkizoaffektív pszichózisok esetén, heveny pszichotikus állapotokban mindenképpen antipszichotikus kezelést - esetleg nagy potenciálú benzodiazepin kiegészítéssel – kell alkalmazni. Profilaktikusan - az akut állapot lezajlását követően, szóba jön hangulatstabilizátor (lithium 0,5-0,8 mval/l vérszint, carbamazepin vagy valproát) és napjainkban inkább atípusos antipszichotikum krónikus, fenntartó beállítása. Depresszív típusban antidepresszív medikáció is alkalmazható, hangulatstabilizátor, vagy atípusos antipszichotikum, antimániás védelem mellett (Trixler és Tényi 2009, Tringer 2010).

Paranoid szindrómák esetén hagyományos nagy potenciálú szerek – újabban risperidon, olanzapin - beállítása történhet. Klasszikus paranoia esetén, különösen, ha a tünettanban kedélybetegségre utaló jelek is vannak és a családban kedélybetegség előfordult, meg lehet próbálkozni antimániás szerek (lithium, antiepileptikum) kiegészítő beállításával (Trixler és Tényi 2009).

Organikus eredetű pszichózisok esetén, az alapbetegség lehetőség szerinti kezelésén túl, szintén szükséges antipszichotikum alkalmazása. Az antipszichotikum megválasztásánál és a dózis beállításakor fontos tekintetbe venni a fennálló esetleges testi betegséget, illetve a gyógyszerelésnek arra vonatkozó lehetséges következményeit (Tringer 2010).

Hasonló elvek vonatkoznak a hallucinózisokra is (bőrférgesség-téboly, alkoholos hallucinózis, stb.), ahol az antipszichotikumok beállítása során szintén számolni kell a mellékhatásokkal szemben megmutatkozó fokozott érzékenységgel. (Fazekas és Martényi 1993).

10.3. Tudatzavarok és megvonási szindrómák kezelése

Különböző mélységű tudatzavarok, delíriumok számos okból felléphetnek, különböző toxikus, addiktív szermegvonásos vagy organikus eredetű állapotokban. Az oki orvosi kezelés belgyógyászati vagy neurológiai szempontjaira itt most nem térünk ki. A pszichomotoros nyugtalanság, hallucinációk kezelésére tünetileg leginkább nagy potenciálú benzodiazepint, 4-8 mg clonazepamot (Rivotril), esetleg 4-8 g clomethiazolt (Heminevrin) adhatunk, intravénás-infúziós vagy per os formában. A clomethiazol kevésbé javasolt, jelentős légzés-deprimáló, valamint hörgő-szekréciót fokozó hatása és a nagyfokú dependencia-hajlam miatt (Cornish és mtsai 2013).

Kevésbé súlyos megvonási delíriumok esetén 600-1200 mg carbamazepin állítható be, mely egyben a szimptomás epilepsziás rohamok megelőzésében is segít (Fazekas és Martényi 1993). Főleg idősebb korban napi 200-300 mg tiaprid (Tiapridal) adható, legalább napi 2-3-szori elosztásban. Nagyfokú nyugtalanság, agitáció, agresszivitás, tömeges hallucinációk esetén a lehető legrövidebb ideig antipszichotikumra is szükség lehet, többnyire itt a kevés vegetatív mellékhatást okozó készítmények (Haloperidol) jönnek szóba.

Idős korban főként demenciával összefüggő tudatzavar vagy pszichózis esetén olanzapin nem alkalmazható. Parkinson-betegségben szenvedő betegeknél, extrapiramidális tüneteket kevésbé okozó szer (quetiapin vagy clozapin) beállítása javasolható (Pharmidex 2014).

10.4. Demenciák terápiás lehetőségei

A demenciák gyógyszeres terápiás lehetőségeinek taglalása a Nootropikumok és antidemencia gyógyszerek fejezetben (8.1 és 8.2) található.

Összefoglalás

A pszichofarmakológiai kezelés a szkizofrénia terápiájában alapvető szerepet játszik, a korai kezelésbe vétel és az időben megkezdett gyógyszerelés csökkenti a veszélyeztető viselkedést, a komplikációkat és a funkcionális károsodást. Az esetleges akut veszélyeztető állapot ellátását követően krónikus, fenntartó kezelésre térünk át. Utóbbiban optimális a farmakoterápia mellett egyéni, család- és csoportpszichoterápia, valamint közösségi gondozás alkalmazása. A kezelés melletti remisszió ellenére a relapszus kockázata ebben a kórképben magas, amit a fenntartó antipszichotikus kezelés jelentős mértékben csökkent.

Az elsőként választandó szerek általában a második generációs szerek, a gyógyszer hatástalansága esetén gyógyszerelváltás, több antipszichotikumra való rezisztencia esetén clozapin beállítása, majd ennek monoterápiás hatástalansága esetén esetleg gyógyszeres kombináció, avagy az antipszichotikus kezelés adjuválása merül fel (Lithium, antiepilepszia-szerek, antidepresszívum, benzodiazepin).

Szkizoaffektív pszichózisokban az antipszichotikumok mellett hangulatstabilizátor kezelés is szükséges. A különböző paranoid szindrómákban, hallucinózisokban is előtérbe kerülnek újabban az atípusos antipszichotikumok. Organikus eredet mellett és idős korban a szerválasztásnál egyrészt alacsonyabb dózisok javasoltak, másrészt fokozottan figyelembe kell venni az alkalmazható szerek mellékhatás-profilját.

Organikus vagy megvonásos eredetű tudatzavarok esetén általában nagypotenciálú benzodiazepin az elsőként választandó szer, bár enyhébb megvonási tüneteknél carbamazepin, idős kori deliriumokban tiaprid is alkalmazható.

Ajánlott irodalom:

Tringer L: A szkizofréniák gyógykezelése. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 455-478, 2010.

Trixler M, Tényi T: Szkizofrénia, szkizotípiás és paranoid kórképek. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 263-285, 2009.

Perkins D O, Lieberman J A, Lewis S: Az első epizód. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk.): A szkizofrénia tankönyve. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 353-364, 2006.

Miller A L, McEvoy J P, Jeste D V, Marder S R: A krónikus szkizofrénia kezelése. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk.): A szkizofrénia tankönyve. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 365-381, 2006.

11. Az affektív betegségek farmakoterápiája

A pszichiátriai farmakoterápiának a szkizofrénia és az egyéb pszichotikus zavarok melletti másik fő indikációs területét az affektív vagy hangulati zavarok – régebbi magyar megnevezéssel kedélybetegségek – képezik. Az affektív zavarok pszichofarmakológiai kezelésének több célja van, egyrészt az aktuális tünetcsoport, a mániás epizód vagy a major depresszív epizód akut kezelése, másrészt a bipoláris zavarok vagy az unipoláris depresszív zavarok esetén a visszaesések megelőzése fenntartó, hangulatstabilizáló, fázis-

profilaktikus kezeléssel. Harmadik célként fogalmazhatjuk meg esetleg – főleg depressziók esetében – a kognitív sérülékenység csökkentését (Tringer 2010).

Az affektív kórképek kezelésében a pszichofarmakológiai és a pszichoterápiás módszereket kombináltan célszerű alkalmazni. Súlyosabb állapotokban, illetve az endogén tényezők túlsúlya esetében természetesen a pszichofarmakológiai kezelést, míg enyhébb tünetek, illetve a pszichoszociális faktorok túlsúlya (reaktív depresszió, a személyiség meghatározó szerepe) esetén a pszichoterápiát lehet az elsődleges szerep – szükség esetén gyógyszeres kiegészítéssel (Tringer 2010).

11.1. Mániás epizód kezelése

Bipoláris betegség mániás epizódjában az antimániás hatással rendelkező hangulatstabilizáló szerek (lithium, carbamazepin, valproát) mellett nyugtalanság esetén benzodiazepinek (clonazepam), illetve mániás pszichózis esetén antipszichotikumok rendelése javasolt. Az antipszichotikumok között célszerű lehet a későbbiekben akár fázisprofilaktikumként is alkalmazható atípusos antipszichotikumok (olanzapin, quetiapin, risperidon) emeltebb dózisának beállítása. Újabban ugyanis a második generációs, atípusos antipszichotikumok (olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol) nagyon hatékonyak bizonyultak az akut mániás fázis kezelésében (Keck és McElroy 2013). A pszicho-farmakoterápia mellett ritkán ECT-kezelés is szóba jön, többnyire kevésbé hatásos, mint depresszióban (Tringer 2010). Súlyos mániás állapotban kórházi kezelés indokolt. Az ambuláns, illetve kórházi kezelési forma megválasztásakor számításba kell venni az adott állapotból fakadó veszélyeket, a beteg jövőjére, közvetlen környezetére, munka-környezetére vonatkozóan várható negatív következményeket is (Szádóczy és Herr 2009). Ha a mániás beteg nincs közvetlen veszélyeztető állapotban, a kórházi kezelés elfogadtatása sokszor a pszichiáter és a (családi) környezet összehangolt meggyőző együttműködését igényli (Tringer 2010).

11.2. Bipoláris zavar kezelése

A bipoláris zavarok kezelésében többféle kórképről beszélünk. A bipoláris I-es típusú zavar esetén legalább közepesen súlyos mániás epizódok kifejezett depresszív vagy enyhe, szubdepresszív epizódokkal váltakoznak, míg a bipoláris II. zavar esetén kifejezett depressziós epizódok mellett jelennek meg időnként enyhébb hipomániás epizódok. Emellett a hipomániával és szubdepresszióval jellemzett cyclothymia, esetleg a

gyógyszer által indukált mániás vagy hipomániás epizódok és a bipoláris családi anamnézis mellett megjelenő depresszív epizódok tartoznak még ebbe a csoportba (Muzina és Calabrese 2008).

A bipoláris zavarokban az elsődleges cél mindig az akut fázis kezelése, tekintettel arra, hogy ezek többnyire olyan szélsőséges hangulati állapotok, melyek rendszerint sürgősségi ellátást, gyakran pszichiátriai osztályos kezelést igényelnek. A súlyos tünetek mielőbbi csökkentése után további cél a teljes tüneti remisszió elérése, majd a pszichoszociális és hivatásbeli funkciók helyreállítása (Hirschfeld 2002 – idézi Keck és McElroy 2013). Ebben az akut szakaszban a fő kezelési forma a farmakoterápia.

A bipoláris zavarok kétharmadánál – háromnegyedénél a betegség depressziós epizóddal kezdődik, és az első mániás epizód jelentkezéséig gyakran több év is eltelhet. A mániás epizóddal történő kezdet hirtelen, drámai indulást jelent. Az élet során a betegek több mint 90 %-ánál újabb epizódok jelentkeznek, a betegek mintegy egyharmadánál csupán részleges remissziót tudunk elérni, míg mintegy egytizedüknél krónikus tünetek is kialakulnak (Szádóczy 2009). A kórlefolyás során általában csökken a remisszió időtartama, míg az epizódok száma növekszik. Ezek a tényezők indokolják a fázisprofilaktikus, vagy más néven hangulatstabilizáló, a további epizódok megelőzését, illetve azok súlyosságának és gyakoriságának csökkentését megcélzó gyógyszeres kezelést. A profilaktikus kezelés beállításakor mérlegelni kell az ismétlődés valószínűségét, az újra fellépő epizódok várható következményeit a beteg életminőségére vonatkozóan, továbbá a compliance-t és a profilaktikus kezelés esetleges veszélyeit (Szádóczy 2009). Tekintettel arra, hogy bipoláris betegségben a relapszusok kialakulásának aránya magas, általában a korán megkezdett és hosszú távú profilaktikus kezelést javasolják (Goodwin 2003, idézi Muzina és Calabrese 2008). Mindenképpen szükség van fázisprofilaktikus (hangulatstabilizáló) kezelésre, amennyiben két éven belül legalább három epizód jelentkezett (Tringer 2010).

A hangulatstabilizáló szerek az alapszintet „felülről”, a mániás tünetek felől stabilizáló, illetve rövid és hosszú távú antimániás hatással bíró szerekre, valamint, az alapszint alatti hangulatot „alulról stabilizáló”, illetve rövid és hosszú távú antidepresszív hatással rendelkező szerekre oszthatók. Mindkét esetben lényeges, hogy az antimániás vagy antidepresszív hatás ne fokozza az átcsapás valószínűségét. Felülről történő antimániás hangulatstabilizálást igényelhet a (gyógyszer-indukált) mánia vagy hipománia,

szkizoaffektív zavar, krónikus hipománia, hyperthymia és a cyclothymia (Akiskal 2002, Angst és Mtsai 2003, idézi Muzina és Calabrese 2008).

A hangulatstabilizáló kezelés beállításakor fontos a tünetek súlyosságának felmérése, enyhébb esetben monoterápia, míg a súlyosabb mániás tünetekkel járó állapotok, rapid ciklusú betegek vagy kevert epizódok esetén többnyire kombinált hangulatstabilizáló terápiára van szükség (Muzina és Calabrese 2008). A mániás állapot felőli hangulatstabilizáló kezelés elsődleges szerepe a lithium-karbonát, mely immáron több mint fél évszázada jól bevált (Goodwin és Jamison 2007 – idézi Keck és McElroy 2013). Nagyjából hasonló eredmény érhető el valproát-készítményekkel, illetve az elnyújtott felszívódású carbamazepinnel. Ez utóbbi azonban, viszonylag gyakori kellemetlen mellékhatásai miatt (kettős látás, homályos látás, ataxia, szomnolencia, fáradtság, émelygés, néha leukopenia, trombocytopenia, hyponatremia) sok beteg számára kevésbé tolerálható (Keck és McElroy 2013).

A lithium vagy valproát készítmények szükség esetén atípusos antipszichotikummal kombinálhatók. A rapid ciklusú bipoláris betegeknél - csakúgy, mint a terápiára nem reagáló, alapszint feletti hangulatzavarok esetén - célszerű az antidepresszívumok kerülése a terápiában, mivel a mániás fázisokat és tüneteket súlyosbíthatják, illetve, a rapid ciklusú lefolyást erősíthetik fel (Muzina és Calabrese 2008).

Hosszú távú hangulatstabilizáló kezelés esetén fontos a beteg és, ha elérhető, családjának pszichoedukációja, a megfelelő együttműködés kialakítása. A Bipoláris I-es típusú zavarban a mániás állapotok ismétlődésének megelőzése érdekében mindenképpen szükség van fázisprofilaktikus kezelésre. Bár egyértelmű bizonyítékok leginkább a lithiumra vonatkozóan vannak, a betegek mintegy egynegyede – egyharmada lithium-nonresponder, több esetben pedig a lithium alacsony terápiás ablaka vagy mellékhatásainak veszélye miatt nem alkalmazható. Ilyenkor szükséges további gyógyszerek beállítása.

A hangulat alulról, a depresszió (Bipoláris II. zavar, atípusos depresszió) felől történő stabilizálására jóval kevesebb és kevésbé egyértelműen igazolt lehetőségünk van. Több vizsgálat eredménye alapján úgy tűnik, hogy a lithium ebben a vonatkozásban is hatékony, a betegek csaknem 80 %-a javulást mutatott (Zornberg és Pope 1993 – idézi Keck és McElroy 2013). Leghatékonyabbnak tűnik a lamotrigin antiepileptikum, 50-200 mg napi dózisban, a bipoláris betegség depressziós periódusainak megelőzésében (Muzina és Calabrese 2008). Különösen a nagyon makacs, kezelés-rezisztens, gyors-

ciklusú bipoláris I és II zavaroknál találták hatékonynak a depresszió csökkentésében (Frye és mtsai 2000 – idézi Keck és McElroy 2013).

Bár általános nézet, hogy bipoláris I. depresszióban lehetőleg kerüljük az antidepresszívumokat, bipoláris I. vagy bipoláris II. zavar depressziós epizódjában, lithium és/vagy lamotrigin, vagy atípusos antipszichotikum mellett adhatunk SSRI-antidepresszívumot. Amennyiben az SSRI-antidepresszívumról váltanunk kell, bupropion jön még szóba. A hagyományos triciklikus antidepresszívumokat viszont kerüljük, bipoláris I-es típusú zavarokban különösen, de lehetőleg a bipoláris II-es típusúaknál is, az átcsapás és a rapid ciklus kialakulásának fokozott veszélye miatt. A lithium a depressziós tünetek megelőzésének tekintetében is hatékonynak tűnik, bár hatékonysága antimániás hatásához képest jóval alacsonyabb. A carbamazepin, a valproát készítmények és az atípusos antipszichotikumok depressziós epizódot megelőző hatása bizonytalan, egyelőre nem bizonyított. Bipoláris zavarokban az antidepresszívumokat ismert antimániás hatású gyógyszerrel együttesen alkalmazhatjuk, és rövidebb ideig, mint a rekurrens unipoláris depressziók esetében (Keck és McElroy 2013).

Néhány kutató a quetiapint találta igen hatékonynak, mind mániás, mind depressziós tünetek enyhítésében, utóbbiban 300 mg napi dózisban (ennél magasabb dózis hatástalan volt) (Calabrese és mtsai 2005, Thase és mtsai 2006, McElroy és mtsai 2010, Young és mtsai 2010 – idézi Keck és McElroy 2013). Mások az olanzapin-fluoxetin kombinációja mellett érveltek (Tohen és mtsai 2003a– idézi Keck és McElroy 2013).

Mániában, szorongásos vagy agitált depresszióban a nagy potenciálú benzodiazepinek csökkentik az izgalmi tüneteket, de az agitáció csökkentésére az atípusos antipszichotikumok direkter és biztosabb lehetőséget nyújtanak (Muzina és Calabrese 2006).

A bipoláris nőbetegek jelentős százalékának van szüksége a terhesség alatti, illetve a szülés utáni fenntartó kezelésre is. Teljesen biztonságos szer nem létezik, de az anyai stressz, szorongás és depresszió is összefüggésben állhat számos újszülöttkori abnormalitással (Hoffman és Hatch 2000, idézi Muzina és Calabrese 2008). Mindenesetre, a terhesség első három hónapjában a hagyományos antimániás szerek (lithium, antiepileptikumok) kerülendők. A szükséges, alacsonyabb kockázatú gyógyszereket is mindig a lehető legalacsonyabb dózisban és a lehető legrövidebb ideig adjuk, és a tervezett gyermekvállalás előtti időszakban javasolt a terápia mellé folsav párhuzamos rendelése (Stahl 2006/a, Muzina és Calabrese 2008).

11.3. Major (unipoláris) depresszió kezelése

A major depresszió kezelési irányelvei általában első választásként monoterápiában javasolják valamelyik szelektív antidepresszívum (SSRI, kettős hatású szer, SNRI), esetleg mirtazapin vagy bupropion beállítását (Rush 2008). Ezek a szerek ugyanis az utóbbi időben a triciklikus szerek és a MAOI-ok viszonylag magas mellékhatás-profiljai miatt egyre inkább előtérbe kerültek (Shaywitz és Rapaport 2013). A fentebb említett szerek közül történő választás vezérfonalaként jön szóba, hogy az adott szer a betegnél, vagy esetleg valamelyik elsőfokú rokonánál már korábban hatékonynak bizonyult. Amennyiben a betegnek komorbid első tengelyes diagnózisa van (például kényszeres zavar, evészavar), úgy érdemes SSRI-szert választani, amely bizonyítottan hatékony a komorbid zavarra vonatkozóan is. Mindemellett fontos szempont még a mellékhatások valószínűségének kiértékelése, és ennek alapján a beteg számára legelviselhetőbbnek tartott mellékhatás-profil mutató szer kiválasztása. Erős szorongásos tünetek esetén célszerű kerülni az aktiváló hatású antidepresszívumokat. Amennyiben a szer beállítását követően mutatkozik klinikai hatás, de teljes tünetmentesség és remisszió nem alakul ki, szóba jön az augmentáció (lithium, trijód-tironin: T3 – 25-50 mg/nap, esetleg folsav, buspiron vagy bupropion) (Rush 2008).

Az antidepresszív hatás 10-14 napot követően jelentkezik, és a betegek mintegy 2/3-ának állapota 3-4 héten belül javul, de a remisszió eléréséig a kezelés elkezdését követően 1-2, olykor 3 hónap is eltelhet (Szádóczy 2009). Augmentációt általában 10-12 hét után kezdünk a monoterápia megkezdését követően, amennyiben az adott szerre részleges javulást tapasztaltunk. Hatásának 1-4 héten belül kell mutatkoznia. Amennyiben a gyógyszer beállítása, illetve az augmentáció sikeres, úgy a kezelést legalább fél-háromnegyed éven át célszerű folytatni. Amennyiben valamely szerrel az augmentáció nem sikeres, úgy nem valószínű, hogy az egy másik szerrel sikeres lesz. A következő lépésekben másik típusú szert célszerű választani. Tehát, ha SSRI-al kezdtünk, akkor kettős hatású készítmény jön szóba. A következő lépésekben reverzibilis MAO-gátló vagy triciklikus szer beállítása történhet szintén monoterápiában, majd végül szóba jöhet több antidepresszívum (SSRI+TCA, SSRI+bupropion vagy mirtazapin) kombinációja, esetleg az antidepresszívumnak lamotriginnel vagy atípusos antipszichotikummal (olanzapin, quetiapin) történő kombinálása, bár nem pszichotikus depresszió esetén utóbbi hatékonysága még nem kellően bizonyított (Rush 2008). Nagymértékben gyógyszer-rezisztens depresszióban ECT-kezelés alkalmazható.

Pszichotikus major depresszió esetén a terápia fő iránya egy antidepresszívum és egy antipszichotikum kombinációja. Antidepresszívumként SSRI-, kettős hatású, majd triciklikus készítmények, illetve ezeknek típusos vagy egyre inkább atípusos antipszichotikummal való kombinációja ajánlott. Amennyiben valamely beállított gyógyszer-kombináció nem hatásos, váltanunk kell egy korábban még nem próbált szerre, és – főleg a triciklikus szerek – lithiummal augmentálhatók is. Terápia-rezisztencia esetén itt az ECT különösen hatékony lehet (Rush 2008).

Főként nem-pszichotikus, valamint krónikus depressziók esetében empirikusan bizonyított a kognitív-viselkedésterápia és az interperszonális terápia (IPT) monoterápiában való hatékonysága és a farmakoterápiát augmentáló szerepe (Beck és mtsai 1979, Weissman és mtsai 2002, Rush 2008).

A pszichoterápiák közül újabban a CBT -n belül a *mindfulness-based* (tudatos jelenlétben alapuló) kognitív terápia hatékonysága is bizonyított, különösen krónikus depresszió, depresszív személyiség, súlyos korai életesemények (szülő elvesztése, bántalmazás, abúzus) mellett javasolt. Emellett a kognitív vulnerabilitást is csökkenti, ily módon a profilaxis szempontjából is fontos. Kifejezetten a krónikus depresszióra dolgozták ki a CBT egy speciális formáját, a CBASP-t (cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy), vagyis a kognitív-viselkedéses elemző rendszert. Lényege, hogy a problémás interperszonális viselkedésmintákat célozza meg és szituáció-elemzést alkalmaz, ami provokálja a maladaptív gondolkodási folyamatokat. Emellett a terápiaiban megjelenő áttételi reakciókkal is foglalkozik (McCulloch 2000, Butler és mtsai 2006 – idézi: Shaywitz és Rapaport 2013).

Határozottan állítható, hogy a kognitív-viselkedéses terápiák növekvő jelentőséggel bírnak major depresszióban. DeRubeis és mtsai (1999, 2005) egyformán hatékonyak találták a CBT-t és a gyógyszeres kezelést (Shaywitz és Rapaport 2013) nem pszichotikus major depressziós betegeknél.

A pszichoterápia különösen krónikus depresszió, depresszív személyiség, súlyos korai életesemények (szülő elvesztése, bántalmazás, abúzus) mellett javasolt. Emellett a kognitív vulnerabilitást is csökkenti, ily módon a profilaxis szempontjából is fontos. A pszichoterápia, mint fentebb említettem, gyógyszer-rezisztencia esetén is hatékony lehet, vagy a nem kellően hatékony antidepresszív monoterápiát augmentálhatja (Payken és mtsai 1999, idézi Rush 2008). Krónikus enyhébb depressziókban, dysthymiában szintén a pszichoterápia lehet az elsődleges. Unipoláris depresszióban az újabb periódusok

megelőzésére is ajánlják a bevált antidepresszív farmako- és pszichoterápiás kezelés hosszabb távú folytatását (Tringer 2010).

Major depresszió kezelésének célja tehát a tartós tüneti remisszió elérése, ami azonban sokszor nehéz feladat. Minden gyógyszerváltás esetén érdemes megfontolni, hogy ettől a váltástól várható-e a páciens állapotának további javulása. A remissziót a kezelés típusa, az alkalmazott gyógyszer dózisa, a kezelés időtartama, továbbá a kezelés előtti tünetek súlyossága, a gyógyszer-rezisztencia mértéke, a komorbid diagnózisok – főként második tengelyes személyiségzavar - a stressz-faktorok és a szociális támogatottság mértéke, valamint a betegség akut vagy krónikus lefolyása befolyásolhatják (Rush 2008).

A remisszió leggyorsabban ECT-kezelés hatására érhető el (1-3 hét alatt), míg antidepresszív kezelés vagy pszichoterápia mellett több hetet is igénybe vehet (4-12, sőt annál is többet) (Beck és mtsai 1979, Klerman és mtsai 1984, Husain és mtsai 2004 - idézi Rush 2008).

A kutatások alapján az is bizonyított, hogy a CBT-nek jelentős szerepe van a tüneti remisszió megőrzésében. Hollon és mtsai azt találták, hogy a gyógyszeres kezelés abbahagyása után CBT terápia mellett nagyobb arányban sikerült megtartani a remissziót (Hollon és mtsai 2005 – idézi Shaywitz és Rapaport 2013).

Keller és mtsai kutatásai szerint krónikus depresszióban nefazodon és CBASP kombinációja szignifikánsan nagyobb hatékonyságot mutatott, mint a gyógyszeres terápia önmagában (Keller és mtsai 2000 – idézi Shaywitz és Rapaport 2013).

Összességében állítható, hogy CBT hatékony first-line kezelési formát jelent major depresszióban, annak révén, hogy facilitálja a remissziót, és csökkenti a gyógyszeres kezelés reziduális tüneteit (Shaywitz és Rapaport 2013).

Összefoglalás

Az affektív betegségek kezelése során hármassal állunk szemben: 1. a fennálló mániás vagy depressziós epizód kezelése, 2. visszaesés-megelőzés, hangulatstabilizálás, 3. a kognitív vulnérabilitás csökkentése. Ezen kívül a terápiás irányelvek különböznek a bipoláris zavarokban és az unipoláris depresszióra vonatkozóan.

Mániás epizód kezelésében a beállított hangulatstabilizátorok (lithium, antiepileptikumok) mellett újabban az atípusos antipszichotikumok javasoltak, esetleg nagy potenciálú benzodiazepinek a nyugtalanság megfékezésére. Bipoláris zavar depresszív epizódjában a hangulatstabilizáló vagy antipszichotikus kezelés védelmében

adható antidepresszívum (SSRI, bupropion) rövidebb ideig, a triciklikus vegyületek azonban kerülendők az átcsapás illetve a rapid ciklus kialakulásának veszélye miatt.

Hangulatstabilizátor beállítására a tünetek súlyossága és a mániás és depressziós epizódok ismétlődésének gyakorisága alapján kerül sor. Elsősorban a felülről, a mániás állapottal szemben történő stabilizálásra van lehetőségünk a lithium, carbamazepin vagy valproinsav beállításával, újabban atípusos antipszichotikumokkal is. A depresszióval szemben történő alulról stabilizálásra a lamotrigin látszik leghatékonyabbnak, főként bipoláris II zavarban.

A major depresszió kezelési irányelvei első választásként monoterápiában javasolják valamelyik szelektív antidepresszívum (SSRI, kettős hatású szer), esetleg mirtazepin vagy bupropion beállítását. Részleges javulás esetén a hatást augmentációval fokozhatjuk, hatékonyság esetén a kezelést legalább 6-9 hónapon át folytatni kell. Hatástalanság esetén más típusú gyógyszerre válthatunk a fentiek közül, majd RIMA vagy TCA vegyületre kerülhet sor. A korábbi monoterápiák hatástalanságát követően jön szóba két antidepresszív szer kombinációja. Pszichotikus depresszióban antidepresszívum és atípusos antipszichotikum kombinációját alkalmazzuk.

Nem pszichotikus unipoláris depresszióban több pszichoterápiás eljárás (CBT különböző formái, IPT) bizonyítottan hatékony mind a depresszív állapot kezelésében, mind pedig a remisszió megőrzésében.

Ajánlott irodalom

Szádóczy E és Herr J: Hangulatzavarok. Terápia. In: Füredi J, Németh A, Tariska P: (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 286-301, 2009.

Tringer L: Az affektív kórképek kezelésének alapelvei. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 283-287, 2010.

Muzina D J, Calabrese J R: A bipoláris betegség kezelésének irányelvei. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest, 139-159, 2008.

Rush A J: A major depresszió kezelésének irányelvei. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 115-138, 2008.

12.A szorongásos zavarok, szomatoform zavarok, evészavarok és impulzus-kontroll zavarok farmakoterápiája

A pszichofarmakológia fejlődése a XX. század utolsó negyedére a korábban legfeljebb csak pszichoterápiával kezelhető betegségek egy részében is komoly alternatívát alakított ki. Az 1980-as évektől újabb diagnosztikai kategóriák - vagyis inkább szindrómák - kerültek be a diagnosztikai kézikönyvekbe (DSM III, DSM III R, DSM IV, BNO 10), úgymint pánikzavar, bulimia nervosa, figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar (ADHD). A pszichofarmakológia a XX. század utolsó negyedére olyan kórképekben is alternatív kezelési formaként jelentkezett, melyek korábban a pszichoterápia kizárólagos indikációs területét képezték. Szorongásos zavarokra, pánik szindrómára, obszesszív-kompulzív szindrómára, valamint generalizált szorongás szindrómára, szociális fóbiára vonatkozóan vannak már kidolgozott pszichofarmakológiai kezelési stratégiák is.

Ezekben a kórképekben újra kell gondolni a pszichoterápia és a pszichofarmakológiai kezelés indikációit, azok megfelelő ötvözését. Ideális esetben ugyan a pszichoterápiáé a vezető szerep, de a gyakorlatban sokszor indokolt hosszabb-rövidebb ideig tartó farmakoterápia a tünetek jellege, súlyossága vagy a páciensnek saját betegségéhez fennálló attitűdjei miatt. Semmiképpen nem tartható az a 25-30 évvel ezelőtti szemlélet, mely szerint, amennyiben a páciens gyógyszert szed, akkor a gyógyszertől várja állapota javulását, így pszichoterápiára nem motivált, ezért a pszichoterápia kontraindikált.

12.1. Pánikzavar

Pánikzavarban a gyógyszeres kezelés többnyire szükséges. Nagy potenciálú benzodiazepinek és főként SSRI-típusú antidepresszívumok, másodsorban clomipramin jönnek szóba (Fazekas és Martényi 1993, Tringer 2010). Számos közlemény számol be, mind a pszichofarmakológiai kezeléseket, mind pedig az elsősorban kognitív-viselkedésterápiás jellegű pszichoterápiás kezeléseket hatékonyságáról, illetve a kétfajta kezelés együttes alkalmazásának még nagyobb előnyeiről (David és Davidson 2013).

A nagypotenciálú benzodiazepinek szorongáscsökkentő hatása azonnal megmutatkozik (alprazolam, clonazepam), és 3-4 napon belül a pánikrohamok gyakoriságának és

intenzitásának csökkenése is várható (Fazekas és Martényi 1993, David és Davidson 2013). Az antidepresszívumok hatása mintegy két hét múlva jelentkezik, és a beállítás esetén legalább fél-háromnegyed éves gyógyszeres kezeléssel kell számolni. A benzodiazepin, az antidepresszívum és a pszichoterápia (elsősorban CBT) közötti választás, illetve ezeknek a terápiás modalitásoknak az integrálása, minden esetben egyéni mérlegelést igényel. Pánikzavar, fóbiák, teljesítményszorongás kezelésében korábban javasolták bétablokkolók (40 mg propranolol bevitelét követően másfél órával a szorongás jelentősen csökkent) alkalmazását (Fazekas és Martényi 1993). Ma gyógyszeres kezelésként elsősorban az antidepresszívumok, valamint – főként a terápia kezdetekor, szükséges esetben – nagy potenciálú benzodiazepinek jönnek szóba.

Több kutató azt találta, hogy a pánikzavarban szenvedő betegek kezelésekor viszonylag magas a drop-out. Ennek okát abban látják, hogy ezek a betegek hiperszenzitívek az antidepresszívumok aktiváló hatásaira. Ennek következtében palpitáció, tremor, izzadás tünetei jelentkezhetnek, ami miatt hirtelen megszakítják a gyógyszeres kezelést. Ennek következménye pedig súlyos distressz és relapszus. Mindezen problémák kivédése érdekében alacsonyabb kezdő dózisosokról induló beállítást, hosszú felezési idejű SSRI-t (fluoxetin), a beállítás kezdetén átmeneti benzodiazepin-szer rendelést és hosszú távú (legalább egy éves) kezelési időtartamot javasolnak (Goddard és mtsai 2001, Pollack és mtsai 2003 – idézi David és Davidson 2013).

Az antidepresszívumok közül első lépésben SSRI-vegyület, második lépésben clomipramin, továbbiakban esetleg még velafaxin XR javalltak. Jelentős indikációja van a kognitív viselkedésterápiának monoterápiában vagy az említett gyógyszerekkel együtt.

12.2. Obszessív-kompulzív zavar

Obszessív-kompulzív szindrómában egyértelműen szerotoninerg szerek, SSRI-készítmények vagy clomipramin magas dózisának beállítása javasolt, legalább 6-12 héten keresztül, majd hónapokig tartó, alacsonyabb dózisú fenntartó kezeléssel (David és Davidson 2013).

Az antidepresszívumokra csak részlegesen responder betegeknél hatékony augmentációt jelentenek az expozíció és válaszmegelőzés viselkedésterápiás stratégiái (Simpson és mtsai 2008 – idézi David és Davidson 2013). A kognitív viselkedésterápia hatékonysága

egyébként monoterápiaként is bizonyított, és így elsődlegesen választandó pszichoterápiás módszer OCD-ben (Foa és mtsai 2005 – idézi David és Davidson 2013).

12.3. Stressz-szindrómák

12.3.1. Poszttraumás stressz-szindróma (PTSD)

A poszttraumás stressz-szindróma tartós és kiterjedt tüneti képe, gyakori komorbiditásai jelentős szociális *diszfunkcióval* és képességromlással járnak. Terápiájának a hangsúlyos tünetekre kell összpontosulnia.

Mindenekelőtt fontos hangsúlyoznunk, hogy bár a PTSD gyógyszeres terápiájában a benzodiazepineket (pl. clonazepam 2-4 mg/nap) igen széles körben alkalmazzák, az eredmények nem meggyőzőek, a rövidtávon jelentkező szorongáscsökkenés csak tüneti megkönnyebbülés, átmeneti, a kórkép lényegét nem érinti, és a mellékhatás-profil is kedvezőtlen (Braun és mtsai 1990, Mellman és mtsai 2003– idézi David és Davidson 2013).

A depresszióval való magas komorbiditás miatt a PTSD farmakoterápiájában kezdetben a triciklikus antidepresszívumok és MAO-inhibitorok játszottak szerepet. Poszttraumás stressz-szindrómában az antidepresszívumok (például 100-150 mg clomipramin, 150-300 mg moclobemid) beállítása jó eredményeket hozott (Fazekas és Martényi 1993). Az újabb kutatások az SSRI és SNRI szerek egyértelműen nagyobb hatékonyságát mutatták ki (David és Davidson 2013).

Setralinnal kiterjedt vizsgálatok történtek, de az eredmények nagyon ellentmondásosak. Több kutató jó eredményeket ért el sertralinnal (Brady és mtsai 2000, Davidson és mtsai 2001, Panahi és mtsai 2011, Londborg és mtsai 2001 – idézi David és Davidson 2013), később ugyanezek és mások negatív eredményt kaptak (Brady és mtsai 2005, Davidson és mtsai 2006, Friedman és mtsai 2007, Tucker és mtsai 2003 – idézi David és Davidson 2013). Az ellentmondásos eredményeket azzal magyarázzák, hogy a sertralin kifejezetten hosszú távú kezeléseknél mutatkozott hatékonynak, ezekben az esetekben viszont kifejezetten hatékony volt (David és Davidson 2013).

Rövid távú kezelésnél a 20-50 mg paroxetin (Tucker és mtsai 2001 – idézi David és Davidson 2013), illetve a fluvoxamin (Marmar és mtsai 1996 – idézi David és Davidson 2013) szignifikáns tüneti javulást eredményezett. Fluvoxamin terápiánál azt találták, hogy

sikeresen csökkentette a traumatikus emlékek felidézésekor fellépő tachikardiát és vérnyomás-emelkedést (Tucker és mtsai 2000 – idézi David és Davidson 2013). A többi SSRI-szerrel kapcsolatban is észleltek hatékonyságot kontrollált vizsgálatokban (David és Davidson 2013). Újabban a venlafaxin XR (300 mg/nap dózisban) mutatkozik nagyon ígéretesnek hosszabb távú (min 6 hónapos) kezelés mellett, nagyobb dózisok mellett a hatás nem, csak a mellékhatások növekedtek. A tartós kezelések természetesen szintén felerősíthetik a mellékhatásokat (alvászavar, súlygyarapodás, szexuális diszfunkció) (David és Davidson 2013).

A PTSD egyik nagyon kellemetlen tünetének, a traumás rémálmoknak a csökkentésében jó eredmények mutatkoztak quetiapinnal, ami jelentősen csökkentette a terápiás dropoutot is (Byers és mtsai 2010 – idézi David és Davidson 2013).

A PTSD pszichoterápiás megközelítésében CBT-vel érték el a legjobb eredményeket. Vannak olyan szerzők, akik az antidepresszívumokkal azonos hatékonyságúnak találták (Schnurr és mtsai 2007 – idézi David és Davidson 2013), mások szerint viszont ezek az eredmények csak hosszú távú kezelés mellett és csak mérsékelten mutatkoznak (Bradley és mtsai 2005 – idézi David és Davidson 2013). Ezért a legújabb felfogás szerint az SSRI vagy SSNRI szerek és a CBT kombinációja tűnik a leghatékonyabbnak (David és Davidson 2013).

12.3.2. Akut traumás stressz-szindróma (ASD)

Az akut stressz-szindróma (ASD) közvetlenül a traumatikus eseményt követően alakul ki. Magában foglalja a disszociatív tüneti viselkedést, az intruzív emlékek betolulását, az elkerülő magatartást, és mindenféle hiperarousallal összefüggő viselkedési formát. ASD időtartama néhány órától kb. 1 hónapig terjed, amennyiben a tünetek perzisztálnak, kronicizálódnak, úgy PTSD-ről beszélhetünk, ahol generalizálódik a distressz és a személyiségfunkciók tartós romlása alakul ki. Imipraminnal jó eredmények mutatkoztak néhány hetes kezelésnél: a betegek 83 %-ánál csökkentek az intruzív emléketörések és a hiperarousal-tünetek (Robert és mtsai 1999 – idézi David és Davidson 2013). Pitman és mtsai a béta-adrenerg blokkolók hatékonyságát mutatták ki akut traumát követően, ami sikeresen csökkentette a későbbi PTSD kialakulásának kockázatát (Pitman és mtsai 2002 – idézi David és Davidson 2013). Ígéretes eredmények születtek erőteljes fizikai traumákon átesetteknél, septicus sokkos állapotoknál hydrocortisonnal, ami jelentős mértékben javította a kardiális és respiratorikus tüneteket, és segített a PTSD-

prevencióban is (Schelling és mtsai 2006, Hauer és mtsai 2009 – idézi David és Davidson 2013). A célzott, rövid kognitív terápia is hatékonynak tűnik (David és Davidson 2013) ezekben az esetekben.

12.4. Generalizált szorongás-szindróma

Generalizált szorongás-szindrómában a nagy potenciálú benzodiazepinek jól bevált szereknek tekinthetők, a betegek kb. 70 %-a jól reagál rájuk (David és Davidson 2013). 4-6 mg/nap clonazepam vagy 2-4 mg alprazolam dózisa mellett rövid idő alatt jelentős tüneti javulás érhető el (Fazekas és Martényi 1993). Elsőként választandó szerként ma mégis a szerotonin-, azaz 5-HT_{1A}-agonista buspiron jön szóba, 15-30 mg napi dózisban. Tekintettel arra, hogy tartós kezeléssel kell számolni, a buspiron kedvezőbbnek tűnik a benzodiazepineknél, miután a benzodiazepinek addiktív potenciálja magas, továbbá a szorongás és a testi tünetek javítása mellett az aggodalmaskodás és ingerlékenység területén kevésbé hatékonyak (David és Davidson 2013).

Újabban egyre inkább előtérbe kerülnek az SSRI-szerek, a benzodiazepinekhez képest kedvezőbb mellékhatás-profiljuk miatt. Számos vizsgálat megerősítette pl. az escitalopram vagy a kettős hatású venlafaxin XR és duloxetin hatékonyságát (David és Davidson 2013).

Több kutató a CBT-t meggyőzően hatékonynak találta, a remissziót két éves utánkövetésnél jelentős mértékben megtartották a betegek (Swinson és mtsai 2006 – idézi David és Davidson 2013). Mindazonáltal, a gyógyszeres kezeléssel való összevetésre, illetőleg a gyógyszeres kezeléssel való kombinációra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre konkrét összehasonlító vizsgálatok. CBT-t elsősorban azoknak a betegeknek a kezelésében javasolnak feltétlenül, akiknél a gyógyszeres terápia nem hoz lényeges javulást (David és Davidson 2013).

12.5. Fóbiák

12.5.1. Szociális fóbia

Szociális fóbiában SSRI-készítmények, reverzibilis MAO-inhibitorok (moclobemid, 450-600 mg) hatékonysága a vizsgálatok alapján egyértelmű. A beállítás kezdetén átmenetileg a gyorsabb hatást kifejező, nagy potenciálú benzodiazepinek is szóba jönnek. (Fazekas és Martényi 1993).

Több SSRI, többek között az escitalopram hatékonyságát mutatták ki rövid és hosszú távú gyógyszeres kezelésben, ami jelentősen csökkentette a relapszusokat (Kasper és mtsai 2005, Lader és mtsai 2004, Montgomery és mtsai 2005 – idézi David és Davidson 2013), mások a venlafaxin XR-et találták hasonlóan hatékonynak (Allgulander és mtsai 2004, Liebowitz és mtsai 2005 – idézi David és Davidson 2013).

Újabb farmakológiai kutatások megerősítik a gyógyszeres terápiának a korábban igazolt hatékonyságú CBT-vel való sikeres kombinációját, bár az eredmények egyelőre még csak megközelítő jellegűek (Fedoroff és Taylor 2001, Davidson és mtsai 2004 – idézi David és Davidson 2013).

A gyógyszerek közül az SSRI-ok, hatástalanságuk esetén a venlafaxin XR és a moclobemid ajánlottak.

12.5.2. Speciális fóbia, agorafóbia

Ez az egyik leggyakoribb pszichiátriai zavar. Ezen a területen hódított talán legnagyobb teret a pszichoterápiás megközelítés, ezen belül is a CBT, az expozíciós terápia. Néhány farmakológus vizsgálatának eredményei azt mutatták, hogy a CBT önmagában nem minden esetben vagy több esetben csak rövidtávon hatékony, és gyógyszeres augmentációt javasolnak (SSRI-ok, clomipramin, átmenetileg BDZ) (Lipsitz és mtsai 1999, Ressler és mtsai 2004 – idézi David és Davidson 2013).

Az *agorafóbia* gyakran szövődik pánikkal. Kognitív viselkedésterápia mellett, ha szükséges gyógyszeres terápia, a pánikzavarnál és a simplex fóbiáknál leírtak az irányadók.

12.6. Szomatoform zavarok

Szomatoform zavarok és disszociatív zavarok esetén tüneti terápiaként alkalmaznak ugyan anxiolitikumokat illetve antidepresszívumokat, ezek hatékonyságára azonban nem állnak rendelkezésre egyértelmű bizonyítékok.

12.7. Evészavarok

Az evészavarok közül bulimia nervosában az antidepresszívumok (elsősorban a szerotonerg készítmények, de néhány MAO-inhibitor és triciklikus készítmény is) a rohamok és a következményes inadekvát kompenzáló mechanizmusok (hányás, hashajtás) frekvenciáját igazoltan szignifikáns mértékben csökkenteni képesek, és az állapot javulását idézik elő akkor is, ha szekunder depresszív szindróma nem áll a háttérben. Leginkább napi 60 mg fluoxetin javasolható, bár néhány vizsgálatban a sertralin is hatékonynak bizonyult. Az SSRI-szerek mellékhatás-profilja és biztonságossága ugyanis a többi antidepresszív szerhez képest lényegesen kedvezőbb. Amennyiben az antidepresszív szer hatékony, 9-12 hónapig célszerű alacsonyabb dózissal fenntartó kezelést végezni (Németh és Túry 2008.)

Anorexia nervosával kapcsolatosan a pszichofarmakológiai kísérletek eredményei már nem ilyen meggyőzőek, számos közlemény javasolja az SSRI (például fluoxetin, sertralin) és egy atípusos antipszichotikum (olanzapin, quetiapin, risperidon) kombinációját. Ezek hatékonyságáról azonban egyértelmű bizonyítékok nem állnak rendelkezésre (Németh és Túry 2008). Mindenesetre tény, hogy az antipszichotikumok a testképzavart, illetve az abból fakadó, elhízástól való félelmet csökkenteni képesek, továbbá, mellékhatásként, az étvágyat is fokozzák. A betegek jelentős részénél tapasztalható non-compliance magatartás tovább nehezíti e szerek alkalmazását és tényleges hatékonyságának felmérését. Több adat szól normalizálódott testsúlyú anorexiás betegeknél a 60 mg/nap dózisú fluoxetin hatékonyságáról a relapszusok megelőzésében (Németh és Túry 2008).

12.8. Impulzuskontroll zavarok

Borderline zavarok és impulzuskontroll zavarok esetén szóba jöhet a bipoláris zavarokban hangulat-stabilizátorként bevált antiepileptikumok (carbamazepin, valproát, lamotrigin), esetleg lithium beállítása, melyek az impulzivitást, a hangulati és az indulati hullámzásokat képesek kivédeni, vagy mérsékelni. Ezen kívül, az egyéb tünetektől függően, antidepresszív és anxiolitikus terápia kísérhető meg. Bizonyítottan hatékony farmakoterápiával egyelőre nem rendelkezünk (Németh és mtsai 2009).

12.9. Gyógyszeres kezelés és pszichoterápia

A szorongásos zavaroknak a pszichofarmakológiai kezelése kapcsán meg kell jegyeznünk, hogy a beállított nagy potenciálú benzodiazepinek hatása viszonylag gyorsan jelentkezik, ezért alkalmazásuk heveny szorongásos és krízisállapotokban is eredménnyel jár. Ugyanakkor, a nagyobb mértékű addikciós potenciál, a leépítés során jelentkező visszacsapás-jelenségek, valamint a tartós benzodiazepin kezelések memóriára, tanulási képességre kifejtett negatív hatása miatt (Tringer 1996), ezeket a készítményeket lehetőleg a legalacsonyabb hatékony dózisban a lehető legrövidebb ideig célszerű alkalmazni. A beállított benzodiazepin-terápia fokozatosan és óvatosan építhető le, nagyobb fokú dóziscsökkentéskor vagy hirtelen elhagyáskor ugyanis rebound-hatások vagy dependencia esetén elvonási tünetek jelentkezhetnek, melyek a beteget öngyógyszerelésre készítetik. Amennyiben szorongásoldót alkalmazunk, adagolását sohasem bízunk a páciensre, pl. hogyha rosszul van, vegyen be $\frac{1}{2}$ vagy 1-2 tablettát, hanem a hosszabb távon felmért szorongás-szintnek megfelelően napi beállításban írjuk elő. A rosszullét esetén történő öngyógyszerelés ugyanis a beteg további öngyógyszerelésének és addiktív magatartásának a valószínűségét növeli, és ily módon a pszichoterápia ellen ható erőt is jelent (Tringer 1996, Tringer 2010).

A fentebb említett antidepresszív szerek mellékhatás-profiljai lényegesen kedvezőbbek, veszélyei jóval kisebbek, de azzal mindenesetre számolni kell, hogy – beállításuk és kedvező hatásuk esetén – legalábbis fél-háromnegyed éves terápiára kell berendezkedni. E szerek elhagyása is csak fokozatosan történhet, a diszkontinuációs szindróma kivédése érdekében.

A pszichofarmakológiai kezelések ezzel együtt reális alternatívát jelentenek neurotikus kórképek, evészavarok és egyes személyiségzavarok esetén a pszichoterápiával szemben, illetve helyesebben nagyon gyakori a két kezelési módszer kombinációja, különböző pszichoterápiák során is gyakori a pszichofarmakonokkal történő szimultán kezelés. A kombinált gyógyszeres és pszichoterápiás kezelések több kórképben igazoltan hatékonyabbak a kétféle terápia külön-külön történő alkalmazásánál (Cuijpers 2010 – idézi Bitter 2012).

A pszichoterápia versus farmakoterápia kérdése az unipoláris depressziók mellett leginkább a szorongásos zavarok területén éleződött ki, ezért is tárgyalom ennek a fejezetnek a végén. Az a nézet, mely szerint a megfelelő gyógyszerbeállítás akadályozná a pszichoterápiát, csökkentve az arra irányuló motivációt, illetve a gyógyszer elfogadása az egyén valamiféle gyengeségét jelentené, mára már túlhaladottnak és tarthatatlannak bizonyult. Bitter idézi Kaplan és Sadock (2005) kézikönyvében a két módszer kombinációjáról leírtakat (Bitter 2012). Eszerint a kombinált kezelések hatékonyabbak, mint a két módszer külön-külön, és inkább a két módszer megfelelő integrációjára, semmint önmagában való alkalmazására kell törekedni. A szorongás csökkentésére beállított gyógyszerek nem csökkentik a pszichoterápiás motivációt. Végérvényesen megdőlt az a felfogás, mely szerint a gyógyszeres kezelés gyengeségnek, kontrollálónak, stb. minősül és, hogy csak súlyosabb betegek részesülnek gyógyszeres kezelésben. A betegek preferenciája a különböző kezelésekre és az azon belüli eltérő modalitásokra (milyen típusú gyógyszert illetve pszichoterápiát részesítenek előnyben) befolyásolja a különböző típusú kezelések elfogadását és hatékonyságát (Bitter 2012).

A gyógyszerek által előidézett javulás általában a páciens éppén hogy hozzáférhetőbbé teszi a pszichoterápia számára. Hosszú távú tartós változás általában csak a kognitív átstrukturálódástól, pszichoterápiától várható. A pszichofarmakológiai kezelések inkább az elviselhetetlen vagy a pszichés funkcionálást jelentős mértékben korlátozó tünetek csökkentésében kapnak szerepet szorongásos zavaroknál. A farmako- és pszichoterápia kombinálásában így a pszichofarmakonok (főként benzodiazepinek) jelentősége általában inkább a terápia kezdetén nagyobb, míg a pszichoterápia hatása hosszabb távon mutatkozik meg.

A farmako- és pszichoterápia beállításakor mérlegelendő a beteg személyes igényei, tüneteinek az aktuális pszichikus funkcióit, hivatásbeli és magánéleti helyállását

befolyásoló mértéke, pszichoterápiás igénye, motivációja és alkalmassága, a pszichofarmakonoktól várható előnyös és hátrányos hatások számbavétele.

Amennyiben együttesen történik pszicho- és farmakoterápia, azt végezheti azonos vagy két különböző szemlély. Mindkettőnek megvannak adott esetben az előnyei. Általában leegyszerűsíti a kezelést, és megkönnyíti az áttekintést, ha a páciens pszichoterapeutája egyúttal a gyógyszerelő pszichiátere is. Sok esetben azonban – súlyos (hisztrionikus, borderline, nárcisztikus) személyiségzavarok esetében kiváltképpen - célszerű szétválasztani a pszichoterápiás és gyógyszeres kezelést, még akkor is, ha a pszichoterapeuta pszichiáter szakorvos. A pszichoterápiás folyamatban így nagyobb tér nyílik a gyógyszer pszichés funkciójának tisztázására és kezelésére. Amennyiben a terápiában két személy vesz részt, fontos a megfelelő munka- és kompetencia-leosztás, illetve a rendszeres egyeztetés, konzultáció. Súlyosabb esetekben, ahol a farmakoterápia szerepe lesz elsődleges (pl. pszichotikus relapszus, újabb endogén depressziós epizód), célszerűbb, ha a kezelést – legalábbis átmenetileg - egy személy, a pszichiáter veszi át.

Összefoglalás

Szorongásos zavarok, de más kórképek esetén is gyakori a farmakoterápia és a különböző pszichoterápiák együttes alkalmazása, mely sok esetben jobb eredményeket hoz, mint a két módszer külön-külön. A szorongásos zavarok kezelésében a kezdeti benzodiazepin-beállítás a szorongás gyors csökkenését eredményezheti, az antidepresszívumok (főként SSRI-típusú) hatása lassabban bontakozik ki, de a krónikus kezelésben ezek a szerek előnyösebbek. Különösen fontosnak tűnnek a gyógyszeres kezelések pánikzavarban, kényszerbetegségben, generalizált szorongás-szindrómában és evészavarokban. A pszichoterápia hatása még hosszabb idő után jelentkezik, de tartós javulás az információfeldolgozás megváltozásától várható csak. Az impulzivitással járó betegségeknel hangulatstabilizáló kezelés jön leginkább szóba.

Ajánlott irodalom:

Tringer L: A szorongásos zavarok gyógykezelése. In: Tringer L: A szorongás és a szorongásos zavarok. UCB Magyarország Kft, Budapest, 68-86, 1996.

Bitter I: Pszichoterápia, gyógyszeres kezelés és más orvosi beavatkozások együttes alkalmazása. In: Unoka Zs, Purebl Gy, Túry F, Bitter I (szerk): A pszichoterápia alapjai. Semmelweis Kiadó Budapest, 41-48, 2012.

Tringer L: Neurotikus magatartászavarok. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 181-207, 2010.

Fazekas A, Martényi F: Neurológia – Pszichiátria. A neurológiai és pszichiátriai kórképek gyógyszeres kezelési elvei és gyakorlata. Springer Hungarica Kiadó Kft, 127-203, 1993.

David D, Davidson J R: Treatment of Anxiety Disorders. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk): Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatry Publishing Washington D. C., London, England, 637-671, 2013.

Németh A, Túry F: Az evészavarok gyógyszeres terápiája. In: Túry F, Pászthy B szerk): Evészavarok és testképzavarok. Prodie Kiadó, Budapest 415-422, 2008.

13. Pszichiátriai betegségek farmakológiai kezelése gyermek- és adolescens korban

Gyermekek és adolescensek farmakoterápiájánál minden pszichiátriai kórkép esetében fokozott körültekintéssel kell eljárni. Nincsenek a felnőttek terápiájához hasonló egyértelmű, tudományos klinikai vizsgálatokon alapuló irányelvek, a legtöbb gyógyszergyár is igen óvatosan írja le termékének erre a korosztályra vonatkozó indikációit, defenzíven inkább a hiányzó adatokra hivatkozva, amint ezt a korábbi fejezetekben láttuk. Különösen fontos a precíz és megalapozott klinikai diagnózis felállítása a túl korai betegségtudat, a későbbi jatrogén ártalmak és nem utolsósorban a gyógyszer-mellékhatások esetleges káros következményei miatt, amire a fiatal szervezet nagyobb fokú érzékenységet mutat. Az egyes betegségegységek között ebben a korai életkorban még nagyobb az átfedés, a diagnózisok még kevésbé kikristályosodtak. Az egyes szerek közvetlenül megjelenő mellékhatásaik mellett negatív hatást gyakorolhatnak a fejlődésre is, ezért utóbbit is rendszeresen ellenőrizni kell (Pharmindex Plus 2014).

Fentiek érdekében a diagnózis-felállításhoz elengedhetetlen a szülőkkal való konzultáció és részletes tünetlisták kitöltése. A gyógyszerelésnél szigorúan követni kell a kezelési előírásokat. Amennyiben a gyermek nem reagál a first-line szerre, úgy a gyógyszerelváltás előtt újra fel kell mérni a diagnózist, mert a gyakori tüneti átfedések miatt lehetséges, hogy az eredeti diagnózis nem volt egészen pontos. (pl. az ADHD-ban és a bipoláris zavarban megmutatkozó hiperaktivitás, hipovigilancia). A fel nem ismert komorbiditás is kedvezőtlenül befolyásolhatja az eredményt (Wagner és Pliszka 2013).

Tekintettel arra, hogy gyermekeknél gyakori a rossz compliance, fontos a szülők bevonása a gyermek állapotának és gyógyszerelésének folyamatos monitorozásába is. Mindenkor a szülőkkel közösen kell mérlegelni a gyógyszeres kezelés előnyeit és hátrányait - beleértve a nem-gyógyszeres kezelés esetleges kockázatait is - az esetleges alternatív kezelési lehetőségeket, és fel kell hívni a gyermekek és szülők figyelmét az esetleges, előre nem látható kockázati lehetőségekre, különösen a hosszú távú kezeléseknél (Wagner és Pliszka 2013).

Mindezek ellenére jelenleg nem áll elegendő vizsgálati anyag a rendelkezésre, az adatok némelyike ellentmondásos, a legtöbb kutatás az ADHD-kezelése területén történt.

13.1. Major depresszió kezelése

A DSM IV-TR kritériumai alapján a gyermekek 1,8-4,6 %-a esik ebbe a diagnosztikus kategóriába (Kashani és Sherman 1988, Kroes és mtsai 2001 – idézi Wagner és Pliszka 2013). Egy epizód átlagosan 8-13 hónapig tart, a relapszusok valószínűsége 30-70 %, és a betegség nagy eséllyel folytatódik a felnőttkorban is (Birmaher és mtsai 2002, Dunn és Goodyer 2006 – idézi Wagner és Pliszka 2013). Ezért nagyon fontos az időben elkezdett adekvát (maximális hatékonyság – minimális mellékhatás) farmakológiai kezelés.

A kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálati eredmények egyértelműen igazolták az SSRI-készítmények hatékonyságát. Az SSNRI-készítmények ugyanakkor több vizsgálatban nem bizonyultak hatékonynak (Emslie és mtsai 2007, - idézi Wagner és Pliszka 2013). Az SSRI-ok közül a fluoxetin hatékonyságáról van a legtöbb adatt. CBT-vel való kombinációja egyértelműen fokozta a hatékonyságát, míg a CBT önmagában nem volt elegendő (Goodyer és mtsai 2008 – idézi Wagner és Pliszka 2013).

A javasolt kezelési algoritmus: first-line SSRI, non-respondereknél másik SSRI-ra való váltás, harmadik eshetőségként SSRI és lithium (vagy bupropion vagy mirtazapin) kombinációja merül fel. Más kategóriájú antidepresszív szert csak mindezek hatástalansága esetén javasolnak (Wagner és Pliszka 2013).

A gyógyszer leépítése fokozott óvatosságot igényel, nagyon lassú tempóban, maximum heti 25 %-os gyógyszeradag-csökkentéssel, legalább 2-3 hónapos időtartam alatt (Wagner és Pliszka 2013).

13.2. Bipoláris zavarok kezelése

A lithium gyermekeknél, sőt kisgyermekeknél is régóta jól bevált készítmény (Gram és Rafaelsen 1972, Lena 1979, McKnew és mtsai 1981, DeLong és Niesman 1983 – idézi Wagner és Pliszka 2013). Az atípusos antipszichotikumok a számos és kellemetlen mellékhatás miatt, hatékonyságuk ellenére óvatosan jönnek szóba. Utóbbi időben jó eredményeket értek el aripiprazollal, quetiapinnal ami már alacsony (300 mg/nap) dózissnál hatékony, és csekélyebb a mellékhatása. Hasonlóan jól bevált a ziprazidon is (DeBello és mtsai 2008 – idézi Wagner és Pliszka 2013), már alacsony dózissnál, viszonylag csekély mellékhatásokkal. Egy újabb összehasonlító vizsgálat alapján az antipszichotikumok szignifikánsan nagyobb mértékű javulást értek el, mint a hagyományos hangulatstabilizátorok (Correll és mtsai 2010 – idézi Wagner és Pliszka 2013).

A jelenleg érvényben lévő, előírt kezelési algoritmus a következő: First-line szernek a lithium tekintendő. Ezt követően másik hangulatstabilizátor vagy atípusos antipszichotikum monoterápiában, majd két hangulatstabilizátor kombinációja következik, ami a non-responderek 80 %-ánál bevált. Következő lépésben hangulatstabilizátor és antipszichotikum kombinációja javasolt (leginkább aripiprazol, quetiapin vagy risperidon) – 10 évesnél idősebbeknél. Tíz éves kor alatt antipszichotikum adása lehetőség szerint kerülendő. Minden esetben legalább 1-2 éves kezelés javasolt (Wagner és Pliszka 2013).

13.3. Szorongásos zavarok kezelése

Gyermek- és adolescens korban szorongásos zavarokban méginkább a pszichoterápiát kell előnyben részesíteni. Ugyanakkor szükség lehet farmakoterápiára, főként OCD-ben, de pánikzavarban, szociális fóbiában vagy PTSD-ben is. Lényegében az összes szorongásos zavar gyógyszeres kezelésére az SSRI-okat találták a leghatékonyabbnak. Ezen belül a fluoxetin és sertralin mutatta hosszú távú (1-2 éves) kezelés alatt a legkedvezőbb mellékhatásprofilot. Pszichoedukációval (Chavira és Stein 2002 – idézi Wagner és Pliszka 2013) vagy CBT-vel (Wagner és mtsai 2003 – idézi Wagner és Pliszka 2013) való kombináció egyértelműen fokozta a hatékonyságukat.

SSRI non-respondereknél a kezelési algoritmus második lépésben egy másik SSRI, majd hatástalansága esetén clomipramin javasolt.

Egyesek a carbamazepint hosszú távon nagyon jól bevált szernek találták PTSD-ben, a betegek 78 %-ban jól reagáltak rá (Looft és mtsai 1995 – idézi Wagner és Pliszka 2013), de mellékhatásai kedvezőtlenebbek.

13.4. ADHD kezelése

A gyerekek és serdülők közötti igen magas (5-12 %) aránya miatt fontos az ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) kezelése. Legfőbb tünetei a figyelemzavar, hiperaktivitás, impulzivitás, mely rendszerint különböző mértékű szociális és tanulási teljesítményromlással jár együtt (Barkley 2005). A felnőtteknek is kb. 4 %-a teljesíti az ADHD kritériumait. Mindezek miatt a farmakológiai kutatások középpontjába került az utóbbi időben és számos vizsgálat történt vele kapcsolatban.

Első vonalbeli szereknek tekinthetők a pszichostimulánsok, hazánkban: a methylphenidat beállítása javasolt, melynek hatékonyságát többszáz vizsgálat igazolta. Hatástalansága esetén a nemzetközi szakirodalom először egy másik pszichostimuláns választását javasolja, majd a nálunk is forgalomban lévő atomoxetint (noradrenerg reuptake-inhibitor) (Wagner és Pliszka 2013).

13.5. Agresszív és acting-out magatartás kezelése

Acting-out viselkedés és agresszivitás kezelésére a farmakológiai vizsgálatok pszichostimulánsokat javasolnak. Az agresszív gyermeki magatartás ugyanis többnyire az ADHD-tünetegyüttes része, illetve azzal magas (80 %-os) komorbiditást mutat (Connor és mtsai 2002, Snyder és mtsai 2002 – idézi Wagner és Pliszka 2013). Több szerző ígéretesnek találta egyes atípusos antipszichotikumok (főként risperidon és quetiapine) alkalmazását az agresszivitás klinikai kezelésében (Snyder és mtsai 2002, Pappadopulos 2003, Schur és mtsai 2003 – idézi Wagner és Pliszka 2013). Kevésbé meggyőző a hangulatstabilizátorok (lithium, valproátok) hatékonysága (Wagner és Pliszka 2013).

13.6. A Gilles de la Tourette-szindróma kezelése

A Tourette-szindróma kezelésében gyógyszeresen az alfa-2 agonista clonidine-t, valamint alacsony dózisban adott, elsősorban atípusos antipszichotikumokat ajánlanak, pszichoedukáció, támogató pszichoterápia és viselkedésterápiás eljárások (pl. negatív

tréning a tic-ek kezelésére) mellett. A kórkép egyébként sok esetben a serdülőkor végére jelentős javulást, akár teljes tünetmentességet is mutathat (Wagner és Pliszka 2013, Gádoros 2009).

13.7. A szkizofrénia farmakoterápiás kezelése

Tizenhárom év alatti gyermekeknél a kórkép rendkívül ritkán fordul elő, inkább a serdülőkorban jelenik meg. A kedvezőbb mellékhatás-profil miatt inkább az atípusos szerek preferáltak, kivéve a clozapine-t, melyet csak két másik antipszichotikum hatástalansága esetén javasolnak. Egy antipszichotikum hatástalansága csak 4-6 hetes, adekvát dózisban történt kezelés után mondható ki. Nincsenek egyértelmű irányelvek a fenntartó kezelésre vonatkozóan, de általában a relapszusok megelőzése érdekében a kezdeti epizód után 1-2 éves fenntartó farmakológiai kezelést irányoznak elő (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001 – idézi Wagner és Pliszka 2013).

Az antipszichotikum leépítésénél, még a felnőttkorihoz képest is fokozottabb óvatossággal kell eljárni, lassúbb (néhány hónapos) redukcióval (Wagner és Pliszka 2013).

13.8. Az autizmus, az autizmus-spektrum betegségek, és más pervazív fejlődési zavarok farmakoterápiás kezelése

Az autizmus és autizmus-spektrum betegségek kezelésére nincsenek tudományos bizonyítékokon alapuló terápiás irányelvek. Az alapvető kommunikációs és szociális deficitre a jelenleg rendelkezésre álló pszichofarmakonok nem tűnnek hatékonynak, a biológiai terápiás lehetőségek legfeljebb egyes, járulékos tünetek kezelésében segíthetnek a betegek bizonyos csoportjainál. Így az atípusos antipszichotikumok (Risperidon, Aripiprazol) csökkenthetik a visszahúzó magatartást, a sztereotípiákat, az agresszivitást, ingerlékenységet, a hangulati labilitást, az önsértő viselkedésformákat, valamint javíthatják a figyelmi funkciókat és a tanulást. A szerotonin-visszavétel gátló antidepresszívumok hatékonyak lehetnek a kényszer, szorongás, depresszió tüneteinek fennállása esetén (Wagner és Pliszka 2013, Gádoros 2009).

Minden esetben fontos az előnyök és hátrányok szem előtt tartása és a mellékhatások gondos monitorozása. Az autizmus terápiájában egyébként elsősorban gyógypedagógiai fejlesztő módszerek és viselkedésterápiás eljárások hatékonysága bizonyított (Gádoros 2009).

Összefoglalás

Gyermekek és adolescensek farmakológiai kezelésénél fokozott körültekintéssel kell eljárunk a fiatal, fejlődésben lévő szervezet mellékhatásokra való nagyobb érzékenysége, a gyógyszerek a fejlődésre gyakorolt esetleges kedvezőtlen hatása, a gyakori komorbiditás miatti nehéz diagnózis-felállítás és a gyakori rossz compliance miatt. Ezért nagyon fontos a szülő bevonása a kezelésbe, együttműködésének megnyerése, a kezelés előnyeinek és hátrányainak együttes mérlegelése, valamint a mellékhatások rendszeres monitorozása.

Unipoláris depresszió és a szorongásos zavarok esetében általánosságban kijelenthető, hogy az SSRI-szerek váltak be a leginkább. Bipoláris zavaroknál ennél a korcsoportnál is változatlanul a lithium tűnik a leghatékonyabb szernek.

ADHD-ban a pszichostimulánsoktól, atomoxetintől, impulzív, agresszív magatartászavar esetében pedig az atypusos antipszichotikumoktól lehet várni a legjobb eredményt, természetesen a gyógyszer mellékhatások figyelembevételével.

A Tourette-szindróma kezelésében gyógyszeresen az alfa-2 agonista clonidine-t, valamint alacsony dózisban adott, elsősorban atypusos antipszichotikumokat alkalmaznak.

Serdülőkori szkizofréniákban a clozapine kivételével az atypusos antipszichotikumok az elsődlegesen választandó szerek.

Az autizmusnak nincsen megfelelő bizonyítékokon alapuló gyógyszeres terápiája, tüneti kezelésre atypusos antipszichotikumok és SSRI antidepresszívumok jöhetnek szóba.

Ajánlott irodalom:

Gádoros J: Gyermekpszichiátria körébe tartozó zavarok. In: Füredi J, Németh A, Tariska (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 24-432, 2009.

Wagner K D, Pliszka S R: Treatment of Child and Adolescedce Disorder. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk):: Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatry Publishing Washington D. C., 693-750, 2013.

14. Pszichofarmakológiai megfontolások terhességi és laktációs periódus alatt

Ebben az időszakban alapvető szempont a relatív reprodukciós biztonság elérése és fenntartása és ennek érdekében a kezelési előnyök maximalizálása és a kockázati tényezők minimalizálása. A kezelés megoldása nem egyszerű, mert ez a terület nem vizsgálható nyilvánvaló etikai szempontok miatt a bizonyítékokon alapuló orvostudomány megbízható módszerei szerint. A terhességi ártalmakkal kapcsolatban a legtöbb esetben csak korlátozott információ áll rendelkezésre, melynek alapján a gyakorló orvosnak a kezeletlenül maradó betegség anyai és magzati kockázatának Skyllája és a gyógyszer okozta magzati károsodások Carybdise között kell a beteggel egyeztetve a kezelési stratégiát kialakítania, megvalósítania. Ezért, amennyiben lehetséges, a terhesség és szoptatás időszakára célszerű a gyógyszerelés felfüggesztése. Ehhez az egyedi esetekben minél pontosabban fel kell mérni az esetleges epizódok valószínűségét. A korábbi epizódok gyakorisága és súlyossága, illetve korábbi perinatális megbetegedés egyértelműen a gyógyszerelés folytatása mellett szól. Pszichotrop szer bevetése csak akkor merül fel, ha a klinikus szakember és a beteg egyetértésre jut abban, hogy a gyógyszereszedés kockázata nem haladja meg a nem-szedés kockázatát az anyánál, a magzatnál és az újszülöttnél.

A gyógyszereknek a magzatra vagy újszülöttre nézve nemcsak akut kedvezőtlen hatásai lehetnek (intoxikáció, gyógyszermegvonás, gyógyszer-gyógyszer interakció, születési rendellenesség), hanem később jelentkező teratogén hatásai is: malformációk, különböző szervek, főként az agy fejlődési rendellenességei, és ennél fogva következményes kognitív és viselkedéses rendellenességek.

Egy-egy gyógyszerre vonatkozó terhességi kockázati rátát illetően a U.S. Food and Drug Administration (FDA) terhességi kockázati kategóriái lehetnek útmutatók (Newport és Stowe 2013, Stahl 2006/a-b). Eszerint öt kategóriát különböztetünk meg.

- A) kategória: kontrollált vizsgálatok nem mutatnak kockázatot. Terhes nőknél végzett megfelelően kontrollált vizsgálatok nem mutattak ki magzati kockázatot.
- B) Emberben a kockázatra nincs bizonyíték, bár az állatkísérleti adatok kockázatot mutattak, de az emberi vizsgálati eredmények nem, vagy nem történtek emberre vonatkozó vizsgálatok, de akkor az állatkísérletek eredményei a terhességi kockázatokra vonatkozóan negatívak.

- C) A kockázat nem zárható ki. Hiányoznak az emberre vonatkozó vizsgálatok és az állatokon végzett kísérletek vagy pozitív kockázatot mutattak ki, vagy hiányoznak. Ebben a kategóriában azonban a potenciális nyereségek még igazolhatják a kockázat-vállalást.
- D) A kockázat egyértelmű pozitív evidenciáját mutatták ki. A vizsgálati illetve a gyógyszereszedést követően nyert adatok bizonyítják a magzati kockázatot. A potenciális előnyök adott esetben, még ebben a kategóriában is kiegyenlíthetik a kockázati hátrányokat.
- X) Terhességben kontraindikált: állatokon vagy embereken (pl. szer-fogyasztást követően) szerzett adatok egyértelműen kimutatják a súlyos fokú magzati kockázatot, ahol az előnyök semmiképpen sem ellensúlyozzák a veszélyeket.

Több szerző felhívja a figyelmet arra, hogy a terhesség és gyermekvárás önmagában olyan pszichés megterhelést jelent, ami az arra érzékeny személyiség funkcionális egyensúlyát megbonthatja, tehát növeli a relapszusok valószínűségét (Stowe és mtsai 2005, idézi Newport és Stowe 2013). Terhes nők, major depressziós vagy bipoláris előtörténettel, különösen sérülékenyek a gyógyszerelés megszakítására (Cohen és mtsai 2006, idézi Newport és Stowe 2013).

Az előírással kezelési algoritmus rendszerint a minimális, már hatékony dózist írja elő, de több szerző óvatosságra int a dózis-csökkentést illetően, mivel ez megnövelheti a relapszusok valószínűségét. Másrészt, lényegében ineffektív, így fölöslegesen teszi ki a magzatot illetve az újszülöttet a gyógyszerhatásnak (Newport és Stowe 2013).

A terhesség és laktációs periódus olyan fiziológiai állapot, mely megváltoztathatja a farmakokinetikai folyamatokat, melyek egyénileg eltérőek lehetnek és nem feltétlenül előre kiszámíthatók. Ezért fontos a gyógyszer adagolásának és hatásának folyamatos nyomonkövetése, valamint a személyre szabott, egyedi dozírozás (Newport és Stowe 2013).

Csaknem minden pszichotrop szer átdiffundál a méhlepényen a magzatba, de szerenként különböző mértékben. Talán meglepő, de a szoptatás során, az anyatejjel az újszülött szervezetébe kerülő gyógyszer-koncentráció magasabb lehet, mint a terhesség alatt a magzatra kerülő. Ennek oka az újszülött alacsony májenzim működése. Legcélszerűbb gyógyszerelés mellett a szoptatást leállítani, vagy ha lehetséges, a szoptatási időszakot gyógyszermentesen hagyni. Ha ezek nem megoldhatók, akkor szoptatásnál célszerű a gyógyszer napi koncentráció-ingadozásának nyomonkövetése, és a maximális koncentráció idejére a szoptatás felfüggesztése vagy ebben az időpontban a korábban

lefejt tej alkalmazása. Ezért a dozírozásnál figyelembe kell venni az újszülött napi anyatejfogyasztását is (Newport és Stowe 2013).

Depresszióban összességében az SSRI-készítményeket javasolják leginkább a gyógyszerkutatók. Az első trimeszterben alkalmazott SSRI-szerek közül a fluoxetin és a citalopram mellett 2,7%-ban találtak újszülöttkori malformációt, sertralín mellett 1,9 %-ban (Newport és Stowe 2013).

Antipszichotikum vagy antikonvulzív szerek adása lehetőség szerint kerülendő. Amennyiben a tüneti kockázat miatt elengedhetetlen az adásuk, úgy az első generációs szerek feltétlenül kerülendők, rendkívüli veszélyességük miatt: clorpromazin 66 %-ban átdiffundál a magzatba (Newport és Stowe 2013). Rendkívül magas az extrapiramidális tünetek és különböző születési rendellenességek kockázata. Mindezek miatt kizárólagosan második generációs antipszichotikumok jönnek szóba (Newport és Stowe 2013).

Szorongásos zavarok esetében a benzodiazepin-jellegű anxiolitikumok lehetőség szerint szintén kerülendők, a magzatra és újszülöttre gyakorolt kedvezőtlen hatások miatt. Az ún. benzodiazepin-szindrómába tartozó jelenségek: általános fejlődésbeli és növekedésbeli visszamaradás, testi dizmorfia, mentális és pszichikus és pszichomotoros retardáció. Már a legkorábbi vizsgálatok beszámoltak diazepam szedés mellett kialakuló súlyos teratogén mellékhatásokról (Aarskog 1975, Saxén és Saxén 1974 – idézi Newport és Stowe 2013). Más kutatók alprazolam szedés következtében kialakuló gyakori születési rendellenességről, többek között száypad-hasadékról számoltak be (Newport és Stowe 2013).

Buspiroon szedés ugyanakkor az ezidáig történt – bár szórványos - vizsgálatok alapján már az első trimeszterben elég biztonságosnak tűnik, a születési rendellenességek aránya igen alacsony (Newport és Stowe 2013). Szorongásos zavarok esetében igen fontos, előnyben részesítendő kezelési alternatívát jelenthetnek a pszichoterápiás módszerek. Ezek közül a CBT tűnik a legígéretesebbnek, illetve CBT-módszerrel történt a legtöbb tudományos bizonyítékon alapuló vizsgálat.

Az egyes gyógyszerekre vonatkozó FDA kockázati faktorok a korábbi fejezetekben, az egyes gyógyszerek leírásánál találhatóak.

Összefoglalás

A lehető legnagyobb reprodukciós biztonság érdekében a terhességi illetve laktációs időszakra célszerű a gyógyszerelés felfüggesztése. Ám csakis akkor, ha ettől nem várható relapszus. A farmakológiai tapasztalatok azt mutatják, hogy rendszerint az optimális megoldást a gyógyszeres kezelés folytatása jelenti, a lehetséges kedvezőtlen mellékhatások minimalizálása mellett. Óva intenek a kutatók a gyógyszerelés automatikus leállításától, mely a relapszus következtében a magzatra illetve újszülöttre is kedvezőtlen hatású. A magzatot károsító mellékhatások különösen az első trimeszterben lehetnek veszélyesek. A terhesség középső harmada (második trimeszter) jelen tudásunk szerint a viszonylag legkevésbé kockázatos időszak a születendő gyermek szempontjából, habár erről sem állnak rendelkezésünkre tudományos értelemben megbízható adatok. Amennyiben szükséges, úgy ebben a szakaszban is a relatíve kisebb kockázattal járó gyógyszereket kell alkalmazni. Az utolsó trimeszter szintén kockázatos időszak, mivel a legtöbb pszichofarmakon alkalmazásánál valamilyen elvonási szindrómával kell számolni az újszülöttnél. Ezért az utolsó trimeszterben, amennyiben lehetséges, célszerű mellőzni, avagy fokozatosan leépíteni a pszichofarmakonokat, a viszonylag kevesebb csecsemői mellékhatással járó pszichofarmakonok alkalmazásának szükségessége esetén is az újszülöttet fokozottan kell ellenőrizni. A szoptatás alatti időszak kevésbé okoz problémát, miután a pszichiátriai betegségben szenvedő anya többnyire egyébként is képtelen a csecsemő szoptatására. Összességében általában célszerűbb az ablaktáció, a szoptatás leállítása, valamint az anya-gyermek kapcsolat családi edukációval vagy egyéb pszichoedukációval történő megtámogatása.

Az első generációs antipszichotikumok és benzodiazepinek kifejezetten kerülendők magasfokú magzati károsító kockázatuk, gyakori következményes születési rendellenességek, valamint a szülés utáni megvonási tünetek miatt. A gyógyszeres kezelés mellett különösen fontos lehet a pszichoterápia (CBT) szerepe, mely esetenként lehetővé teszi a gyógyszerelés kritikus időszakra történő, átmeneti felfüggesztését is.

A gyógyszerelés alapelve, hogy a beállítást megelőzően mérlegelni kell az anyai és a magzati kockázatokat, ezt követően a lehető legkevésbé kockázatos hatékony szert kell adni a lehető legalacsonyabb hatékony dózisban a lehető legrövidebb ideig, és párhuzamosan magzatvédő szerek alkalmazása javasolt.

Ajánlott irodalom:

- Belső N: Nemi különbségek a pszichiátriában. In: Füredi J, Németh A, Tariska (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 443-460, 2009.
- Newport D J, Stowe Z N: Psychopharmacology During Pregnancy and Lactation. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk):: Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatry Publishing Washington D. C., 751-787. 2013.
- Stahl S M: Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide: Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge University Press 2006/a
- Stahl S M: Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide: Antidepressants. Cambridge University Press 2006/b.

Téma követéséhez ajánlott folyóiratok:

- Neuropsychopharmacológia Hungarica
- American Journal of Psychiatry
- British Journal of Psychiatry
- Biological Psychiatry
- Acta Psychiatrica Scandinavica
- Comprehensive Psychiatry

Irodalomjegyzék

- Addington D, Addington J, Patten S: Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 90-92, 1998
- Addington D, Addington J, Patten S, et al: Double-blind, placebocontrolled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22: 20-25, 2002
- Addington J, van Mastrigt S, Hutchinson J et al: Pathways to care: help seeking behaviour in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 106: 358-364, 2002
- Addington J, Williams J, Young J, et al: Suicidal behaviour in early psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 109: 116-120, 2004
- Akiskal H: Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review, in *Bipolar Disorder*. Edited by Maj M, Lopez-Ibor J J, Sartorius N. Chichester, U K, Wiley, 1-52, 2002
- Agatonovic-Kustrin S, Ling L H, Tham S Y, et al: Molecular descriptors that influence the amount of drugs transfer into human breast milk. *J Pharm Biomed Anal* 29: 103-119, 2002
- Allgulander C, Dahl A A, Austin C, et al: Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1642-1649, 2004
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37 (10 suppl) 27S-45S, 1998
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 (7 suppl): 4S-23S, 2001
- Andreasen N C, Black D W: Mentális betegségek neurobiológiája. In: Andreasen N C, Black D W: Bevezetés a pszichiátriába. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 139-189, 1997
- Andreasen N C, Black D W: Szomatikus terápiák. In: Andreasen N C, Black D W: Bevezetés a pszichiátriába. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 741-790, 1997
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al: Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Jornal of Affect Disorder*, 73: 133-146, 2003
- Aarskog D: Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts.

- Lancet 2(7941): 921, 1975
- Barkley R A: Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Handbook, 3rd Edition, New York, Guilford, 2005
- Barthó L: Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek. Alkohol. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 364-380, 2011
- Bartók Gy: Antipszichotikumok. In: Füredi F, Buda B, Németh A, Tariska P: A pszichiátia magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 473-486, 2009
- Beck A T, Ward C H, Mendelson M, et al: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561-571, 1961,. In: Beck A T, Rush 20A J, Shaw B F, et al: Cognitive Therapy of Depression. New York, Guilford, 1979
- Belső N: Nemi különbségek a pszichiátriában. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátia magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 442-460, 2009
- Berger P, Rexroth K: Tardive dyskinesia. In: Ayd F J jr: Haloperidol update: 1958-1980. Ayd Medical communications, Baltimore, 174-196, 1980
- Birmaher B, Arbelaez C, Brent D: Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. Child Adolesc Psychiatry Clin North Am 11: 619-637, 2002
- Birmaher B, Axelson D A, Monk K et al: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42: 415-423, 2003
- Bitter I: Pszichoterápia, gyógyszeres kezelés és más orvosi beavatkozások együttes alkalmazása. In: Unoka Zs, Purebl Gy, Túry F, Bitter I (szerk): A pszichoterápia alapjai. Semmelweis Kiadó Budapest, 41-48, 2012
- Bitter I, Rihmer Z: Gyakorlati pszichofarmakológia. Medicina, 1986
- Blier P: Gyógyszerkombináció és augmentációs stratégiák a major depresszió kezelésében. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 185- 200, 2008
- Bradley R, Greene J, Russ E, et al: A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. Am J Psychiatry 162: 214-227, 2005
- Brady K, Pearlstein T, Asnis G M, et al: Efficacy and safety of sertraline treatment of

- posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1837-1844, 2000
- Brady K T, Sonne S, Anton R F, et al: Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 395-401, 2005
- Braun P, Greenberg D, Dasberg H, et al: Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 51: 236-238, 1990
- Buckley P, Miller A L, Olsen J, et al: When symptoms persist: klozapine augmentation strategies. *Schizophr. Bulletin* 27: 615-628, 2001
- Butler A C, Chapman J E, Forman E M et al: The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 26: 17-31, 2006
- Byers M G, Allison K M, Wendell C S, et al: Prazosin versus quetiapine for nighttime posttraumatic stress disorder symptoms in veterans: an assessment of long-term comparative effectiveness and safety. *J Clin Psychopharmacol* 30: 225-229, 2010
- Calabrese J R, Keck P E Jr, Macfadden W et al: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351-1360, 2005
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al: Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 158: 518-526, 2001
- Chavira D A, Stein M B: Combined psychoeducation and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for youth with generalized social anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12: 47-54, 2002
- Cohen L S, Altshuler L L, Harlow B L, et al: Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 295:499-507, 2006
- Connor D F, Glatt S J, Lopez I D, et al: Psychopharmacology and aggression. I: a meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 253-261, 2002
- Cormac I, Jones C, Campbell C: Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD000524, 2002
- Cornish J W, McNicholas L F, O'Brien C P: Treatment of Substance Related Disorders. In: Schatzberg A F, Nemeroff CB (Ed): *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatry Publishing Washington D. C.,

- London, England, 673-691, 2013
- Crow T J: Two dimensions of pathology in schizophrenia: dopaminergic and non-dopaminergic. *Psychopharmacology Bulletin*, 18: 22-29, 1982
- Cuijpers P, Van Straten A, Hollon S D, Andersson, G: The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 415-423, 2010
- David D, Davidson J R: Treatment of Anxiety Disorders. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (Ed): *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatry Publishing Washington D. C., London, England, 637-671, 2013
- Davidson J R T, Foa E B, Huppert J D et al: Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy (CCBT) and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1005-1013, 2004
- Davidson J R T, Pearlstein T, Lonnberg P et al: Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28 week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 1974-1981. 2001
- Davidson J R T, Rothbaum B O, Tucker P et al: Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study: *J Clin Psychopharmacol* 26: 259-267. 2006
- Davis J M, Chen N, Glick I D: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60: 553-564, 2003
- DeBello M P, Findling R, Wang R P, et al: Safety and efficacy of ziprasidone in pediatric bipolar disorder. Presented at the 63rd Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, Washington, DC, May 1-3, 2008
- DeLong G R, Nieman G W: Lithium-induced behavior changes in children with symptoms suggesting manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 19: 258-265, 1983
- DeRubeis R J, Gelfand L A, Tang T Z et al: Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 156: 1007-1013, 1999
- DeRubeis R J, Hollon S D, Amsterdam J D et al: Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 409-416, 2005

- Dixon L B, McFarlane W R, Lefley H, et al: Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities. *Psychiatr Serv* 52: 903-910, 2001
- Dunn V, Goodyer I M: Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry* 188: 216-222, 2006
- Emslie G J, Ventura D, Korotzer A, et al: Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 721-729, 2009
- Faludi G: Pszichiátriai zavarok gyógyszeres terápiája. In: Magyar I (szerk): A pszichiátria alapjai. Egyetemi jegyzet, Budapest, II/I. rész. 24-135, 1989
- Faludi G: Szorongásoldók. In: Füredi F, Buda B, Németh A, Tariska P: A pszichiátria magyar kézikönyve. *Medicina*, 451-460, 1998
- Fazekas A, Martényi F: Neurológia – Pszichiátria. A neurológiai és pszichiátriai kórképek gyógyszeres kezelési elvei és gyakorlata. Springer Hungarica Kiadó Kft, 127-203, 1993
- Fedoroff I, Taylor S: Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 21: 311-324, 2001
- Foa E B, Liebowitz M R, Kozak M J et al: Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162: 151-161, 2005
- Friedman M J, Marmar C R, Baker D G, et al: Randomized double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *J Clin Psychiatry* 68: 711-720, 2007
- Frye M A, Ketter T A, Kimbrell T A et al: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20: 607-614, 2000
- Gádoros J: A gyermekpszichiátria körébe tartozó zavarok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. *Medicina Könyvkiadó Zrt*, Budapest, 424-432, 2009
- Goddard A W, Brouette T, Almai A et al: Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 681-686, 2001
- Goodwin F K, Jamison K R: *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York, Oxford University Press, 2007

- Goodyer I M, Dubicka B, Wilkinson P et al: A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy in adolescent with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess* 12 (15): iii-iv. ix-60, 2008.
- Gram W H, Rafaelsen O J: Lithium treatment of psychotic children and adolescents. A controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 48: 253-260, 1972
- Green A I, Tohen M F, Hamer R M, et al: First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 6: 125-135, 2004
- Gyógyszerkódex 2011. UBM Medica Magyarország Kft., a PHARMINDEX kiadója, Budapest, 2011
- Haase H J: Die Dosierung der Neuroleptika unter feinmotorischer Kontrolle als konstruktiver Beitrag zum Thema der „Pharmakeule“. In: Haase H J (Hrg): *Psychopharmakotherapie. Optimale Dosierung der Neuroleptika*. Perimed, Erlangen, 13-57, 1982
- Haase H J, Janssen P A J: The action of neuroleptical drugs. A psychiatric, neurologic and pharmacological investigation, North-Holland Publ. Co, Amsterdam, 1965
- Hauer D, Weis F, Krauseneck T, et al: Traumatic memories, post-traumatic stress disorder and serum cortisol levels in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Brain Res* 1293: 114-120, 2009
- Hirschfeld R M, Bowden C L, Gitlin M J et al: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159 (suppl): 1-50, 2002
- Hoffman S, Hatch M C: Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health Psychol* 19: 535-543, 2000
- Hollon S D, DeRubeis R J, Shelton R C et al: Personality and depression of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 417-422, 2005
- Horvát Sz, Kéri Sz, Janka Z: Az idegrendszeri zavarok neurokémiai és molekuláris biológiai alapjai. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 62-79, 2009
- Hussain M M, Rush A J, Fink M, et al: Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 65: 485-491, 2004

- Juhász P, Pethő B.: Általános pszichiátria I-II. Medicina Könyvkiadó, Budapest 1983
- Kapur S, McClelland R A, VanderSpek S C, et al: Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport* 13: 831-835, 2002
- Kashani J H, Sherman D D: Childhood depression: epidemiology, etiological models, and treatment implications. *Integr Psychiatry* 6: 1-8, 1988
- Kasper S, Stein D J, Loft H, et al: Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 186: 222-226, 2005
- Keck P E, McElroy S L: Lithium és egyéb hangulatstabilizálók. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): *Hangulatzavarok kézikönyve*. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 45-54, 2008
- Keck P E, McElroy S L: Treatment of Bipolar Disorder. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk): *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatry Publishing Washington D. C., London, England, 91-605, 2013
- Kelemen K: A gyógyszerteremtés tárgya és fejlődésének rövid áttekintése. In Gyires K, Fürst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai*, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 21-23. 2011
- Keller M B, McCullough J P, Klein D N et al: A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342: 1462-1470, 2000
- Keshavan M S, Gilbert A R, Diwadkar V A: Neurokémiai elméletek. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk): *A szkizofrénia tankönyve*. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 85-116, 2006
- Klerman G L, Weissman M M, Rounsaville B J, et al: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York, Basic Books, 1984
- Kollins S H, Jain R, Brams M, et al: Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 127: e1406-e1413, 2011
- Kramlinger K G, Post R M: The Addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 46:794-800, 1989
- Kroes M, Kalfe A C, Kessels A G, et al: Child psychiatric diagnoses in a population of Dutch schoolchildren aged 6 to 8 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1401-1409, 2001

- Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S, et al: An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 39: 358-363, 2004
- Lader M, Stender K, Burger V, et al: Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24 week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 19: 241-248, 2004
- Láng S, Haits G, Tringer L: Biokémiai vizsgálatok depressióban. *Orvosképzés*. 43: (3) 202. 1967
- Lane R, Baldwin D, Preskorn S: The SSRIs: advantages, disadvantages and differences. *J Psychopharmacol* 9:163, 1995
- Larsen R K, Riis S, Haahr U, et al: Early detection and intervention in first episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 103: 323-334, 2001
- Leavy G, Gulamhussein S, Papadopoulos C, et al: A randomized controlled trial of a brief intervention for families of patients with a first episode of psychosis. *Psychol Med* 34: 423-431, 2004
- Lecrubier Y, Judge R: Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 95: 153-160, 1997
- Lehman A F, Kreyenbuhl J, Buchanan R W, et al: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 30: 193-217, 2004a
- Lehman A F, Liewberman J A, Dixon L B, et al: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (second edition). *Am J Psychiatry* 161 (2 suppl): 1-56, 2004b
- Lena B: Lithium in child and adolescent psychiatry: *Arch Gen Psychiatry* 36: 854-855, 1979
- Lieberman J A, Phillips M, Gu H, et al: Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 28: 995-1003, 2003a
- Lieberman J A, Tollefson G D, Tohen M, et al: Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 160: 1396-1404, 2003b

- Lieberman J A, Tollefson G D, Charles C, et al: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62: 361-370, 2005
- Liebowitz M R, Mangano R M, Bradwejn J, et al: A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 238-247, 2005
- Lipsitz J D, Mannuzza S, Klein D F, et al: Specific phobia 10-16 years after treatment. *Depress Anxiety* 10: 105-111, 1999
- Londborg P D, Hegel M T, Goldstein S, et al: Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 62: 325-331, 2001
- Looff D, Grimley P, Kuller F, et al: Carbamazepine for PTSD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 703-704, 1995
- Magyar K, Szökő É: A neurodegeneratív betegségek gyógyszerterana In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 434-447, 2011b
- Magyar K, Szökő É: Antidepresszív és antimániás vegyületek. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 460-471, 2011a
- Magyar K, Tótfalusi L: A gyógyszerek sorsa a szervezetben. *Farmakokinetika*. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 57-80, 2011
- Mann J J, Currier D: Az öngyilkosság megértése és megelőzése. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): *Hangulatzavarok kézikönyve*. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 161-172, 2008
- Marmar C R, Schoenfeld F, Weiss D S, et al: Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 57: (suppl 8): 66-70, 1996
- Martin L F, Freedman R: Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Int Rev Neurobiol* 78: 225-246, 2007
- McCullough J P: *Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. New York, Guilford, 2000
- McElroy S L, Weisler R H, Chang W et al: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II): *J Clin Psychiatry* 71:163—174, 2010

- McKnew D H, Cytryn L, Buchsbaum M S, et al: Lithium in children of lithium-responding parents. *Psychiatry Res* 4: 171-180, 1981
- Mellman T A, Clark R E, Peacock W J: Prescribing patterns for patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 54: 1618-1621, 2003
- Miller A L, McEvoy J P, Jeste D V, Marder S R: A krónikus szkizofrénia kezelése. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk): A szkizofrénia tankönyve. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 365-381, 2006
- Miller A L, Craig C S: Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull* 28: 105-109, 2002
- Milton J, Amin S, Singh S P, et al: Aggressive incidents in first episode psychosis. *Br J Psychiatry* 178: 433-440, 2001
- Moghaddam B: Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 39-44, 2004
- Montgomery S A, Nil R, Durr-Pal N, et al: A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 55: 1270-1278, 2005
- Muzina D J, Calabrese J R: A bipoláris betegség kezelésének irányelvei. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest, 139-159, 2008
- Neal M J: Új, rövid farmakológia. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2008
- Németh A, Treuer T, Csigó K: Kényszerbetegség (obszesszív-kompulzív zavarok, OCD). In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 317-325, 2009
- Németh A, Túry F: Az evészavarok gyógyszeres terápiája. In: Túry F, Pászthy B (szerk): Evészavarok és testkép zavarok. Pro die Kiadó, Budapest 415-422, 2008
- Németh A, Vandlik E, Csorba Cs: Kóros szokások és impulzuskontroll-zavarok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 413-418, 2009
- Newport D J, Stowe Z N: Psychopharmacology During Pregnancy and Lactation. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk): Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatry Publishing Washington D. C.,

- London, England, 751-787, 2013
- Panahi Y, Moghaddam B R, Sahebkar A, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of sertraline in Iranian veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 41: 2159-2166, 2011
- Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon M L, et al: Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY), Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42: 145-161, 2003
- Paykel E S, Scott J, Teasdale J D, et al: Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56: 829-835, 1999
- Perkins D O, Lieberman J A, Lewis S: Az első epizód. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk): A szkizofrénia tankönyve. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 353-364, 2006
- Pharmindex Plus UBM Medica Magyarország Kft, 2014
- Pitman R K, Sanders K M, Zusman R M, et al: Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 51: 189-192, 2002
- Pollak M H, Simon N M, Worthington J J et al: Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)* 17: 276-282, 2003
- Ressler K J, Rothbaum B O, Tannenbaum L, et al: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1136-1144, 2004
- Rihmer Z, Pestality P: Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátia magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 487-500, 2009
- Robert R, Meyer W J III, Villarreal C, et al: An approach to the timely treatment of acute stress disorder. *J Burn Care Rehabil* 20: 250-258, 1999
- Rush A J: A major depresszió kezelésének irányelvei. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 115-138, 2008
- Saxén I, Saxén L: Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 2 (7933): 498, 1974

- Schelling G, Roozendaal B, Krauseneck T, et al: Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1071: 46-53, 2006
- Schick-Boschetto B, Zuber C: Alprazolam exposure during early human pregnancy. *Teratology* 45: 460, 1992
- Shaywitz J, Rapaport M H: Treatment of Depression. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk): *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatry Publishing Washington D. C., London, England, 577-589, 2013
- Shelton R C, Lester N: Szelektív szerotonin visszavétel gátlók és újabb típusú antidepresszívumok In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): *Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest* 27-43, 2008
- Simkó A: Az endogén pszichózisok modell-elméletéről. *Ideggyógyászati Szemle* 38: 145-155, 1985
- Schnur S B, Sikich L, Findling R L, et al: Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAAY), part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42: 132-144, 2003
- Snyder R, Turgay A, Aman M, et al: Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1026-1036, 2002
- Sperlagh B, Vizi E Sz, Tímár J, Kiss J, Zelles T: Bevezetés a pszichotrop szerek farmakológiájába. In: Gyires K, Füst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai. edicina Könyvkiadó Zrt, Budapest*, 347-363, 2011
- Swinson R P, Antony M M, Bleau P et al: Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 51: (suppl2): 1-92, 2006
- Stahl S M: *Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide: Antipsychotics and Mood Stabilizers*. Cambridge University Press 2006a.
- Stahl S M: *Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide: Antidepressants*. Cambridge University Press 2006b
- Stahl S M: *Zsebkönyv az atípusos antipszichotikumok alkalmazásához*. Arbor Scientia, 2013
- Stowe Z, Hostetter A, Newport D: The onset of postpartum depression: implications for clinical screening in obstetrical and primary care.. *Am J Obstet Gynecol* 192: 522-526, 2005
- Strakowski S M, Shelton R C: Antipszichotikumok. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg

- A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 55-66, 2008
- Stroup T S, Kraus J E, Marder S R: Farmakoterápia. In: Lieberman J A, Stroup T S, Perkins D O (szerk): A szkizofrénia tankönyve. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington D C, London, England, 2006. – Lélekben Otthon Kft, Budapest, 303-325, 2006
- Szádóczky E, Herr J: Hangulatzavarok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 286-301, 2009
- Thase M E, Macfadden W, Weisler R H et al: Efficacy of quetiapine monotherapy bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 26: 600-609, 2006
- Tímár J: Antipszichotikus hatású vegyületek (neuroleptikumok): In: Gyires K, Füst Zs (szerk): A farmakológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 448-459, 2011
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 60: 1079-1088, 2003
- Tringer L: A szorongás és a szorongásos zavarok. UCB Magyarország Kft, Budapest, szorongásos zavarok gyógykezelése 68-86, 1996
- Tringer L: A pszichiátria rövid története. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 17-31, 2010.
- Tringer L: A neurotikus állapotok gyógykezelése. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 203-207, 2010
- Tringer L: Az affektív kórképek kezelésének alapelvei. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 283-287, 2010
- Tringer L: A szkizofrénia gyógykezelése. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 310-314, 2010
- Tringer L: Gyógyszeres kezelések a pszichiátriában. In: Tringer L: A pszichiátria tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 433-458, 2010
- Trixler M, Tényi T: Szkizofrénia, szkizotípiás és paranoid kórképek. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 263-285, 2009
- Tucker P, Smith K L, Marx B, et al: Fluvoxamine reduces physiologic reactivity to

- trauma scripts in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20: 367-372, 2000
- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al: Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 62: 860-868, 2001
- Tucker P, Potter-Kimball R, Wyatt D B, et al: Can physiologic assessment and side effects tease our differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. *Psychopharmacol Bull* 37: 135-149, 2003
- Újváry I, Demetrovics Zs: A neurotranszmitterek: Alapismeretek a pszichoaktív szerhatás neurokémiai értelmezéséhez. In: Demetrovics Zs (szerk): *Az addiktológia alapjai II.* ELTE Eötvös Kiadó, 25-59, 2009
- Vágvölgyi Á: Gyógyszertan. Gyógyszertani alapismeretek ápolóknak. KÁDIX Bt, Budapest, 65-112, 2013
- Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, et al: Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted patients. *Acta Psychiatr Scand* 103: 347-354, 2001
- Vizi E Sz: Neurokémia a pszichiátriában. In: Füredi F, Buda B, Németh A, Tariska P: *A pszichiátria magyar kézikönyve.* Medicina, 33-42, 1998
- Vizi E Sz, Szabó Cs, Sperlág B: Bevezetés a vegetatív idegrendszer működésébe. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): *A farmakológia alapjai* Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 99-107, 2011.
- Wagner K D, Cook E H, Churig H, et al: Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13 (suppl 1): S53-S60, 2003
- Wagner K D, Pliszka S R: Treatment of Child and Adolescent Disorder. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk): *Essentials of Clinical Psychopharmacology.* American Psychiatry Publishing Washington D. C., 693-750, 2013
- Weissman M M, Markowitz J C: Interpersonal psychotherapy for depression, in *Handbook of Depression.* Edited by Gotlib I H, Hammen C L. New York, Guilford, 404-421. 2002
- Wilens T E, Bukstein O, Brams M, et al: A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51: 74-85, 2012
- Woo T-U W, Canuso C M, Wojcik J D, Brunette M F, Green A I: Treatment of

- Schizophrenia. In: Schatzberg A F, Nemeroff C B (szerk):: Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatry Publishing Washington D. C., London, England, 607-635, 2013
- Young A H, McElroy S L, Bauer M et al: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression. J Clin Psychiatry 71: 150-162, 2010
- Zeigler Potter W, Padich R A, Rudorfer M V, Krishnan K R R: Triciklikusok, tetraciklikusok és monoaminoxidáz gátlók. In: Stein D J, Kupfer D, Schatzberg A F (szerk): Hangulatzavarok kézikönyve. Lélekben Otthon Kiadó, Budapest 15-25, 2008
- Zornberg G L, Pope H G Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. J Clin Psychopharmacol 13: 397-408. 1993