

# Gyakorlati pszichofarmakológia pszichológusok számára

Dr. Réthelyi János  
egyetemi tanár, igazgató

2019. február 27.

# Miért tanuljanak szakpszichológusok (neuropszichológusok, klinikai pszichológusok) pszichofarmakológiát?

- Patopszichológia, részletes pszichiátria, pszichoterápia, szociálpszichiátria – ezek mellett egy nagy egység a pszichiátrián belül.
- A jelenlegi magyar viszonyok mellett még a enyhébb betegségek is gyakran gyógyszeres vonalra kerülnek.
- Mikor szedjen valaki gyógyszert és mikor van szüksége pszichoterápiára?
- Erősítik vagy csökkentik egymás hatását a gyógyszerek és a pszichoterápia?
- Cél: Megérteni a pszichiáterek gondolkodásmódját és logikáját a gyógyszeres terápiákkal kapcsolatban.

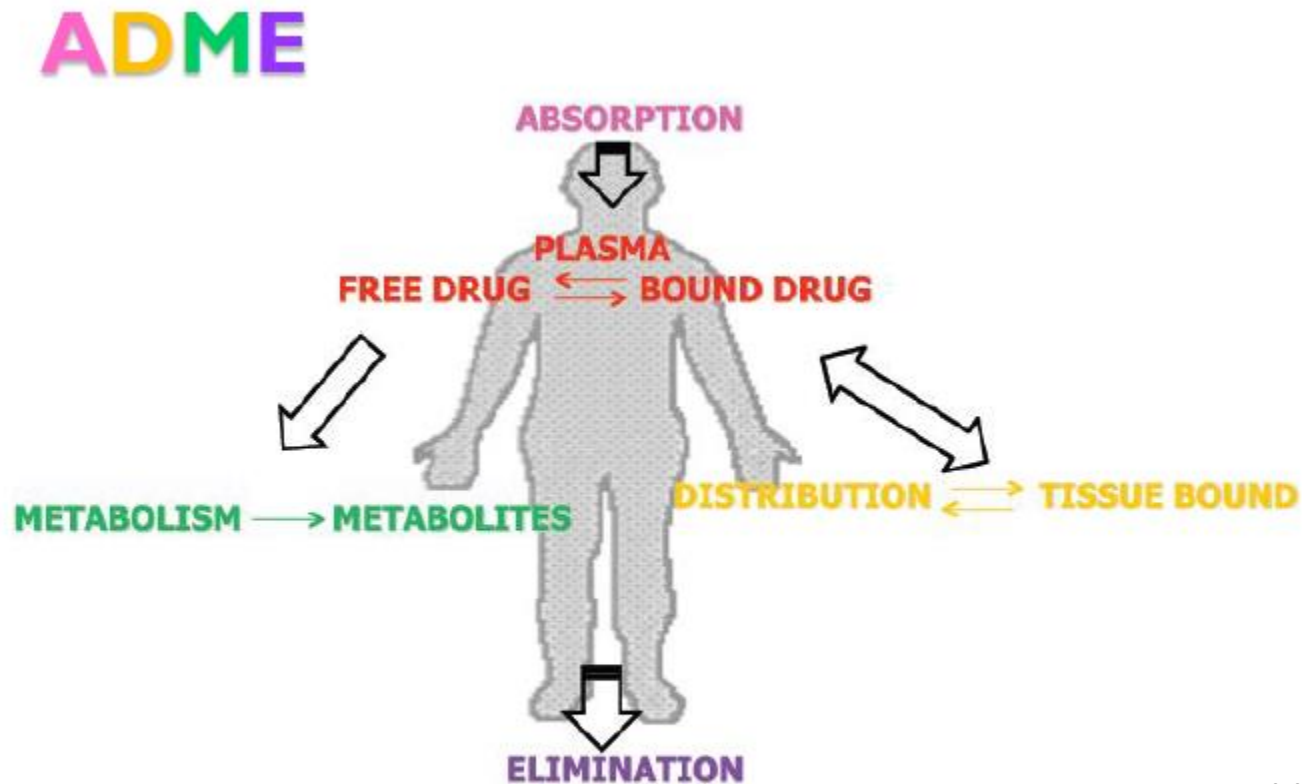
# Általános pszichofarmakológia

- Farmakodinámiás hatás: Mit csinál egy gyógyszer a szervezetben
- Farmakokinetikai: Mit csinál a gyógyszerrel a szervezet, hogyan szabadul meg tőle?
- Indikációs kör, kontraindikációk
- Dozizálás
- Hatások, mellékhatások
- Interakciók más gyógyszerekkel

# Farmakodinámiás hatások

- A központi idegrendszeri gyógyszerek nagy része receptorokon hat, befolyásolja a szinaptikus receptorok működését, a neurotranszmitterek hatásait.
- Antagonista hatás, parciális agonizmus, inverz agonizmus
- A gyógyszerek nagy része több receptoron hat
- Enzimgátló: szerotonin-transzporter, noradrenalin-transzporter

# Farmakokinetika – gyógyszerek sorsa a szervezetben



Dr. Csukly Gábor diája

# Abszorpció - alapfogalmak

- *Csúcskoncentráció* ( $c_{max}$ ): a gyógyszer beadását követően a plazmában mérhető maximális koncentráció
- „*Peak time*” ( $t_{max}$ ): a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő
- *Féléletidő* ( $t_{fél}$ ): az az időtartam, ami alatt a gyógyszerkoncentráció az adott helyen felére csökken
- *Steady state*: ismételt gyógyszerbeadást követően fellépő egyensúlyi koncentráció (általában  $4-5 \times t_{fél}$ )
- *Völgykoncentráció*: ismételt gyógyszerbeadást követően a legalacsonyabb koncentráció, közvetlenül a következő gyógyszerbeadást követően mérhető
- *Fehérjekötés*: a gyógyszerek plazmafehérjékhez kötődésének mértéke

Dr. Csukly Gábor diája

# Gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai

<b>AP</b>	<b>Dózis (mg/nap)</b>	<b>Peak time (h)</b>	<b>T<sub>fél</sub> (h)</b>	<b>T<sub>steady state</sub> (h)</b>
clozapine	200-900	1-4	12	<b>60 (2.5 nap)</b>
haloperidol	6-20	2-6 (im: 20 perc)	24 (21)	<b>120 (5 nap)</b>
olanzapine	10-20	6	30	<b>150 (~6 nap)</b>
quetiapine	300-750	2	6-7 (XR: 24)	<b>30 (~1 nap)</b>
risperidone	2-8	1-2	3	<b>15 (~1/2 nap)</b>

Dr. Csukly Gábor diája

# Gyógyszerek metabolizációja I.

- I. fázis reakciók
  - Aktív/poláros/funkcionális csoportok képzése
  - Legfontosabb CYP
- II. fázis reakciók
  - Konjugáció, vízoldékony molekulák kapcsolódása
  - Glükuronidálás (UGT), szulfatálás (SULT), metiláció (pl. COMT)

Dr. Csukly Gábor diája



# Gyógyszerek metabolizációja II.

- *Lebontás fázisai*: I. és II. fázis
- *CYP*: citokróm P450 enzimrendszer
- *CYP genetikai polimorfizmus*: citokróm P450 enzimeket kódoló gének természetes génszerkezeti variánsai (Genetikai polimorfizmuson azt értjük, hogy természetesen előforduló génszerkezeti variánsok vannak jelen a populáció legalább 1 százalékában. A polimorfizmus a gyógyszerek farmakokinetikájának és farmakodinamikájának módosításán keresztül befolyásolja a gyógyszerhatást)
- *Szubsztrát*: meghatározott CYP enzim által metabolizált hatóanyag
- *Induktor*: CYP enzim működését fokozó anyag/gyógyszer
- *Inhibitor*: CYP enzim működését gátló anyag/gyógyszer

Dr. Csukly Gábor diája

# Egyes AP-okat metabolizáló CYP enzimek

<b>Antipszichotikum</b>	<b>Elsődleges CYP enzim</b>	<b>További CYP enzimek</b>
amisulprid	nincs	nincs
klozapin	<b>CYP 3A4,</b> <b>CYP1A2</b>	CYP 2C19, CYP 2D6
haloperidol	<b>CYP 3A4</b>	(CYP 2D6)
olanzapin	<b>CYP 1A2</b>	<b>UGT 1A4</b> (CYP 2D6, CYP 3A4)
paliperidon	nincs	nincs
quetiapin	<b>CYP 3A4</b>	((CYP 2D6))
risperidon	<b>CYP 2D6</b>	(CYP 3A4)

Dr. Csukly Gábor diája

# Hogyan monitorozhatók a gyógyszerek terápiás hatásai?

- A páciens beszámolója alapján, beszélgetés
- A páciens magatartásának megfigyelése alapján
- Jó pszichometriai tulajdonságokkal bíró skálák segítségével (PANSS, BPRS, MADRAS, YMRS)

# Hogyan monitorozhatók a gyógyszerek mellékhatásai?

- Beteg beszámolója és megfigyelés alapján: nem könnyű feladat, nehéz elnézni, a betegek sem beszélnek róla.
- Skálákkal: pl. extrapiramidális mellékhatások, szexuális mellékhatások
- Fontosabb szindrómák: extrapiramidális mellékhatások, kolinerg szindróma, szerotonerg szindróma

# Farmakoterápia: Mi alapján gyógyszerelünk?

- Osztályos szokások, főorvos utasításai, saját tapasztalat
- Pharmindex, Maudsely's prescription guide
- OGYEI – alkalmazási előírat (label) – indikációs kör
- NEAK (OEP) támogatás
- Terápiás protokoll – magyar és nemzetközi
- Evidence Based Medicine, Cochrane review
- Off label (indikáción túli) gyógyszerhasználat

# A legfontosabb gyógyszercsoportok

- Antidepresszívumok
- Hangulatstabilizátorok
- Antipszichotikumok
- Anxiolitikumok, szedatívumok
- ADHD-gyógyszerek, stimulánsok
- Demencia kezelésében használt gyógyszerek
- Addiktológiai betegségekben használt gyógyszerek
- Egyéb pszichiátriában használt gyógyszerek

# Antipszichotikumok

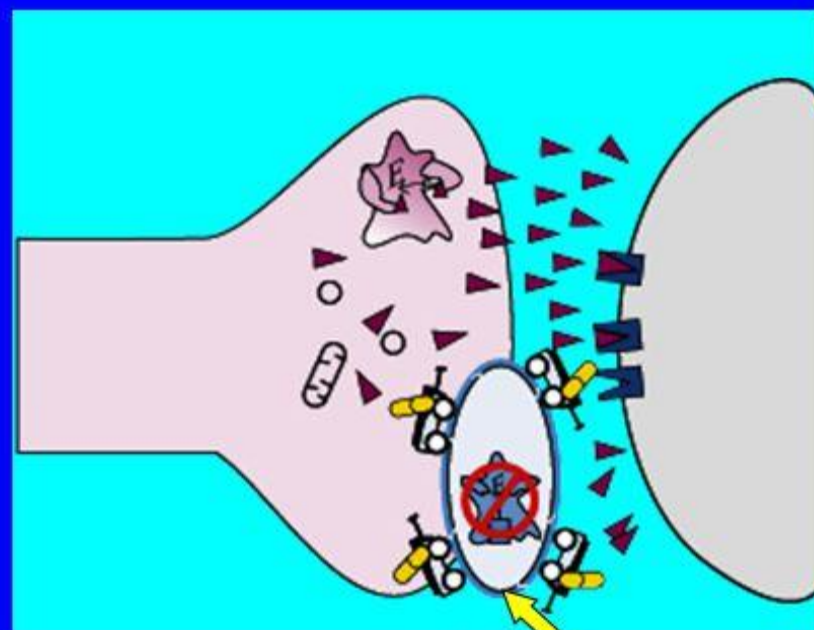
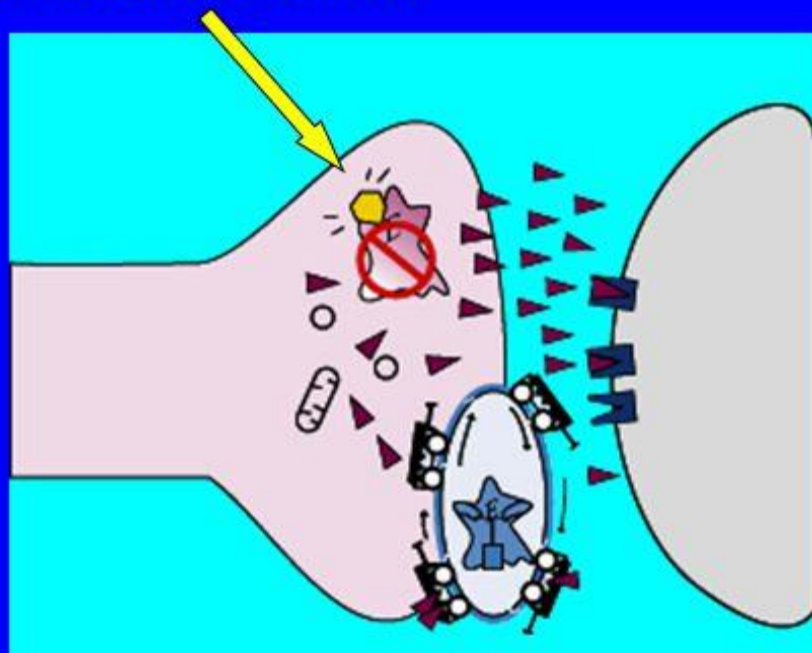
- Külön előadás

# „Ágy melletti” farmakoterápia affektív betegségekben

- Nehézségek: részleges válasz (response vs. remisszió), életkor, komorbiditás, differenciáldiagnosztikai nehézségek, szuicid veszélyeztetettség, mellékhatások, gyógyszerinterakciók, kombinációk, augmentáció kérdése, benzodiazepine-függőség, farmakogenetika
- Elmélet és gyakorlat eltérései: a páciensek 50%-a nem reagál az első antidepresszívumra, jelentős részük benzodiazepint és antipszichotikumot is szed



**MAO inhibitor blocks the enzyme from destroying monoamine neurotransmitter**



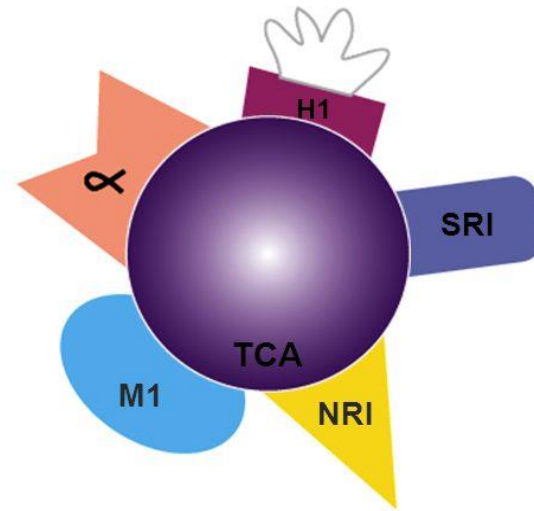
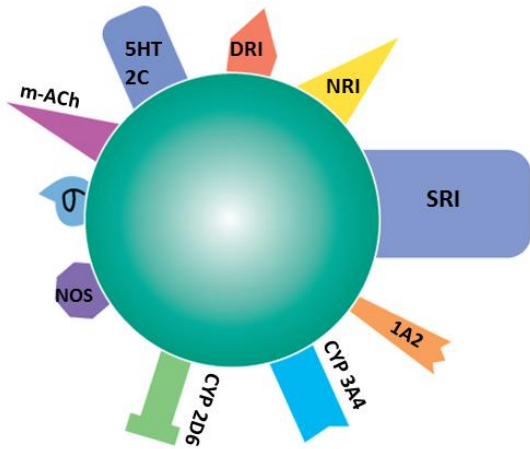
**reuptake pump blocked by antidepressant**

**Increase in neurotransmitters causes return to normal state**

# Legfontosabb antidepresszívum (AD) csoportok

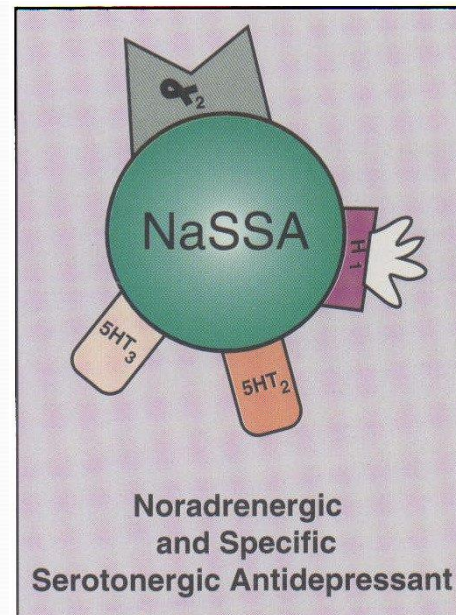
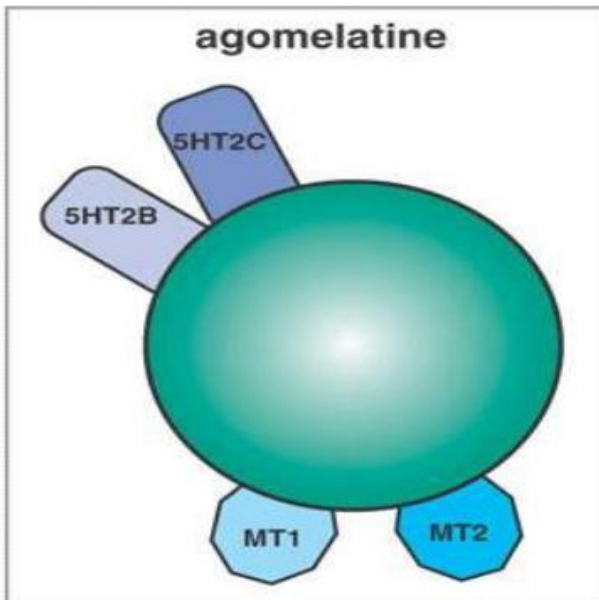
- Tri/tetraciklikus AD-k
- Monoamin-oxidáz inhibitorok MAOI
- Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI)
- Szelektív szerotonin visszavétel fokozó (SSRE)
- Dopaminerg visszavétel gátlók (bupropion)
- Szelektív noradrenerg visszavétel gátlók (SNRI)
- Kettős hatású szerek (szerotonerg és noradrenerg)
- Noradrenerg és Specifikus Szerotonin Agonista (NaSSA)

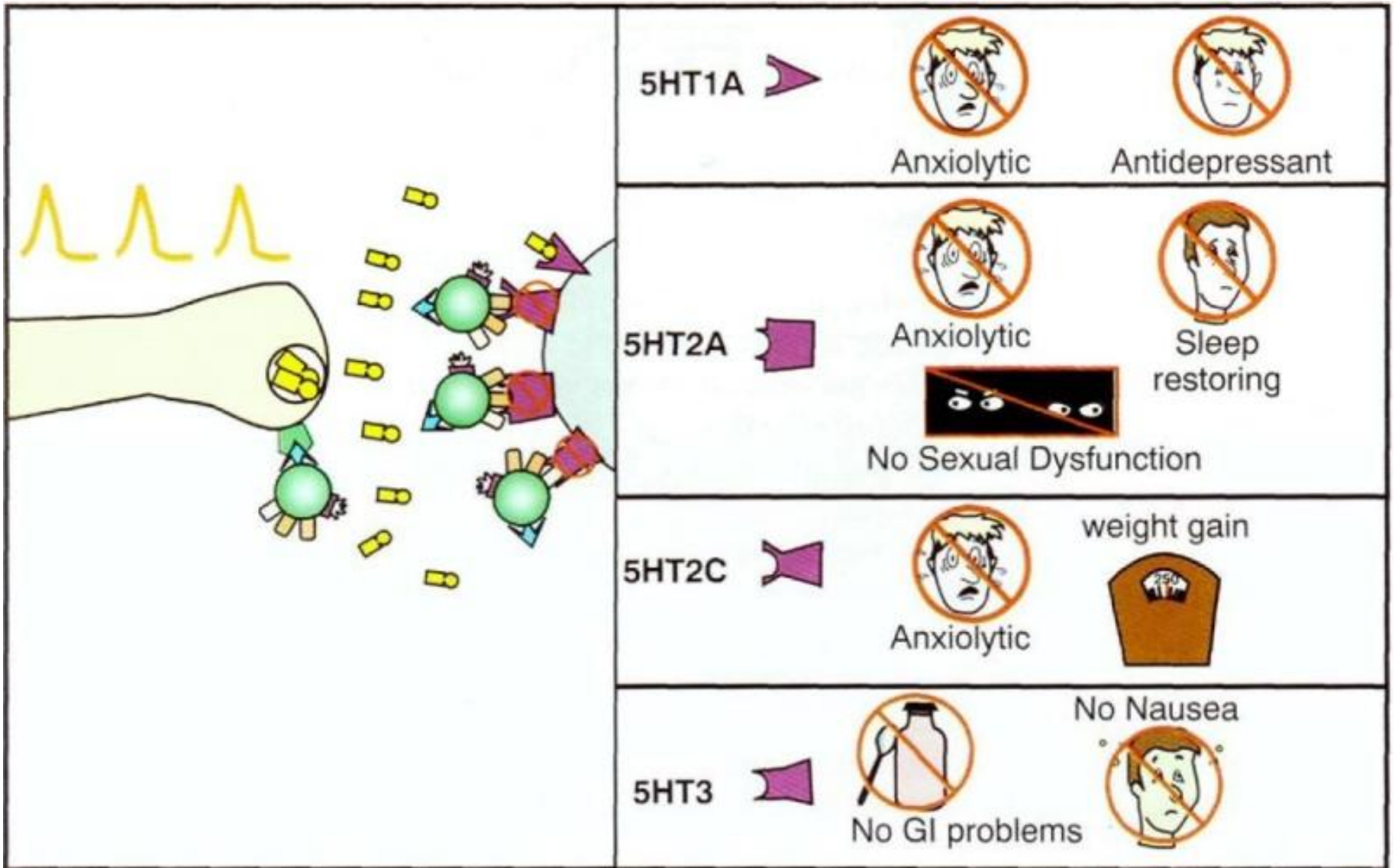
# SSRI



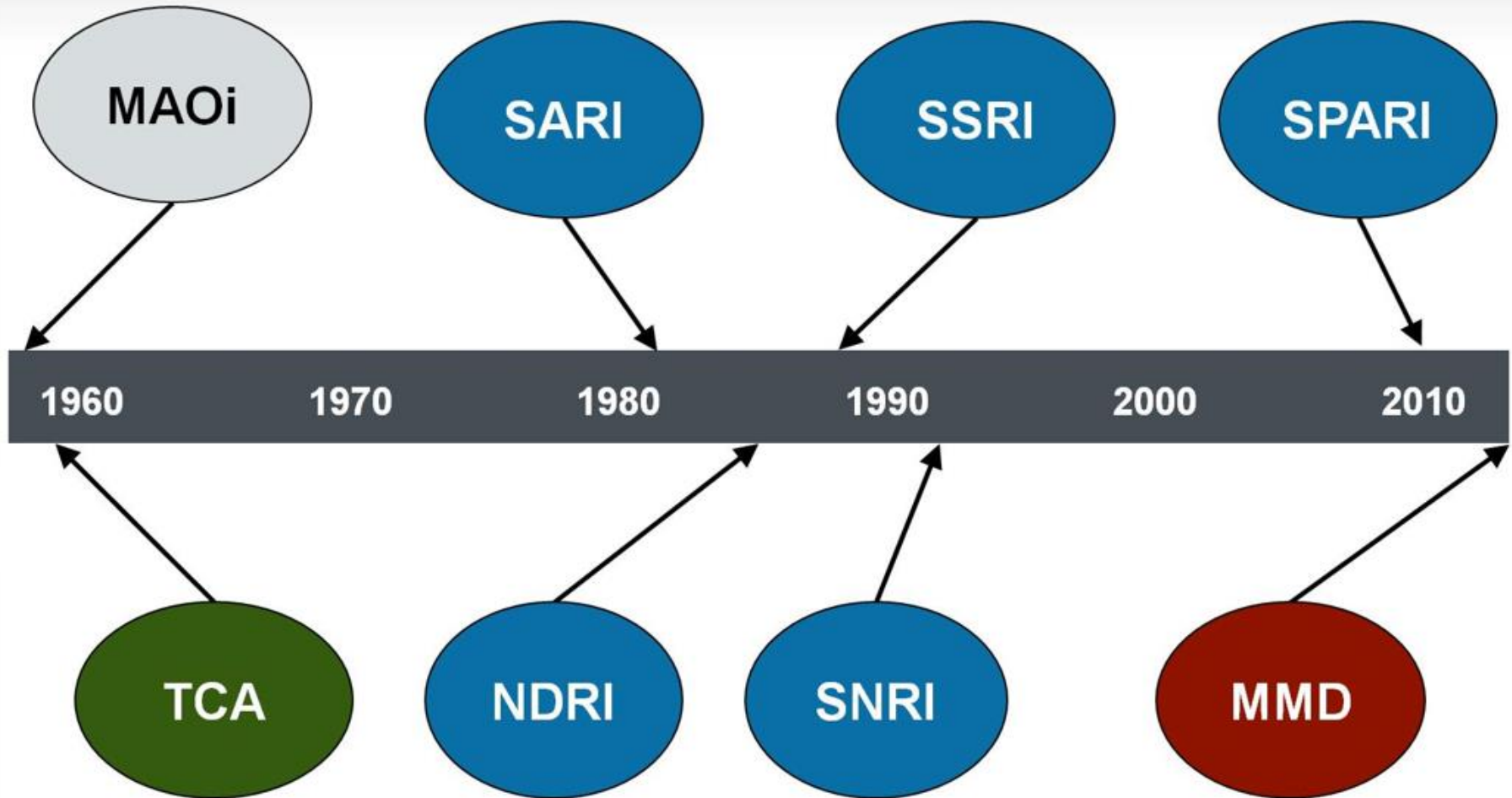
Stahl S M, *Essential Psychopharmacology* (2000)

# agomelatine





# Timeline of MDD Treatments



**MAOi** = monoamine oxidase inhibitor, **MMD** = multimodal drug, **NDRI** = norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, **SARI** = serotonin antagonist reuptake inhibitor, **SNRI** = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, **SPARI** = serotonin partial agonist reuptake inhibitor, **SSRI** = selective serotonin reuptake inhibitor, **TCA** = tricyclic antidepressant

Hatóanyag	Napi dózis (mg)	Mellékhatások						
		antikolinerg	G I	Szedáció	Inszomnia, agitáció	szexuális diszfunk.	ortosztatikus hipotónia	Súly-növ.

### 1. Tri/tetraciklikus szerek

amitriptylin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
clomipramin	75-300	+	+	+	+	+	+	+
dibenzepin	240-720	+	-	+	-	+	+	+
imipramin	75-300	+	-	+	+	+	+	+
maprotilin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
mianserin	60-150	+	-	+	-	-	+	+

### 2. SSRI: szelektív szerotonin reuptake inhibitorok

citalopram	20-60	-	+	-	+	+	-	+
escitalopram	10-30	-	+	-	+	+	-	+
fluoxetin	20-60	-	+	-	+	+	-	+
fluvoxamin	10-300	-	+	+	+	+	-	+
paroxetin	20-80	+	+	+	-	+	-	+
sertralin	50-200	-	+	-	+	+	-	+

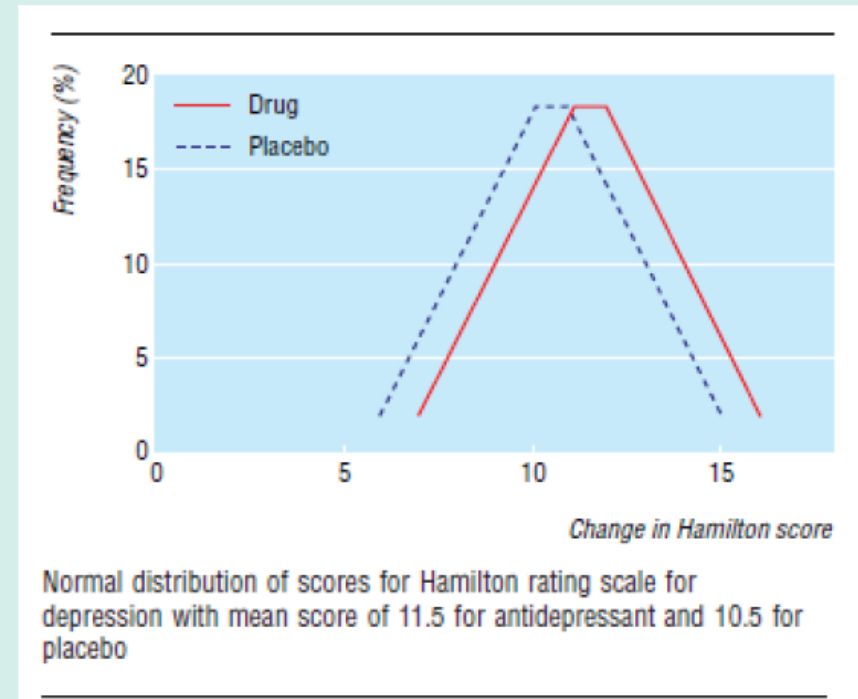
Hatóanyag	Napi dózis (mg)	Mellékhatások						
		antikolinerg	GI	Szedáció	Inszomnia agitáció	szexuális diszfunk	ortosztatikus hipotónia	Súly-növ.
<b>3. SNRI szelektív noradrenalin reuptake inhibitor</b>								
reboxetin	4-10	-	+	-	+		+	-
<b>4. Kettős hatású szerek szerotonerg és noradrenerg hatásmechanizmussal</b>								
duloxetin	40-80	-	+	-	+	+	-	-
mirtazapin	30-45	-	-	+	-	-	+	+
venlafaxin	75-375	-	+	-	+	+	-	-
<b>5. Kettős hatású szerek dopaminerg és noradrenerg hatásmechanizmussal</b>								
bupropion	150-400	+	+	-	+	-	-	-
<b>6. RIMA: reverzibilis inhibitora a monoamino-oxidase-A enzimnek</b>								
moclobemid	450-900	+	+	-	+	-	-	-
<b>7. Egyéb</b>								
trazodon	150-600	-	+	+	-	+	+	+
tianeptin	25-50	+	+	-	+	-	-	-

GI = gasztrointesztinális

Dr. Polgár Patrícia diája

# Hatékonyssággal kapcsolatos kételyek

- Egyes vizsgálatok szerint az antidepresszívumok hatékonysága enyhe és közepes depresszióban a placebo-nál nem szignifikánsan jobb
- Súlyos depresszióban hatékonyabbak a placebo-nál
- Ok: metodikai hibák (pl. Hamilton összpontszám félrevezető lehet), illetve a placebo-csoportban is jelentős javulás?



## Efficacy of antidepressants in adults

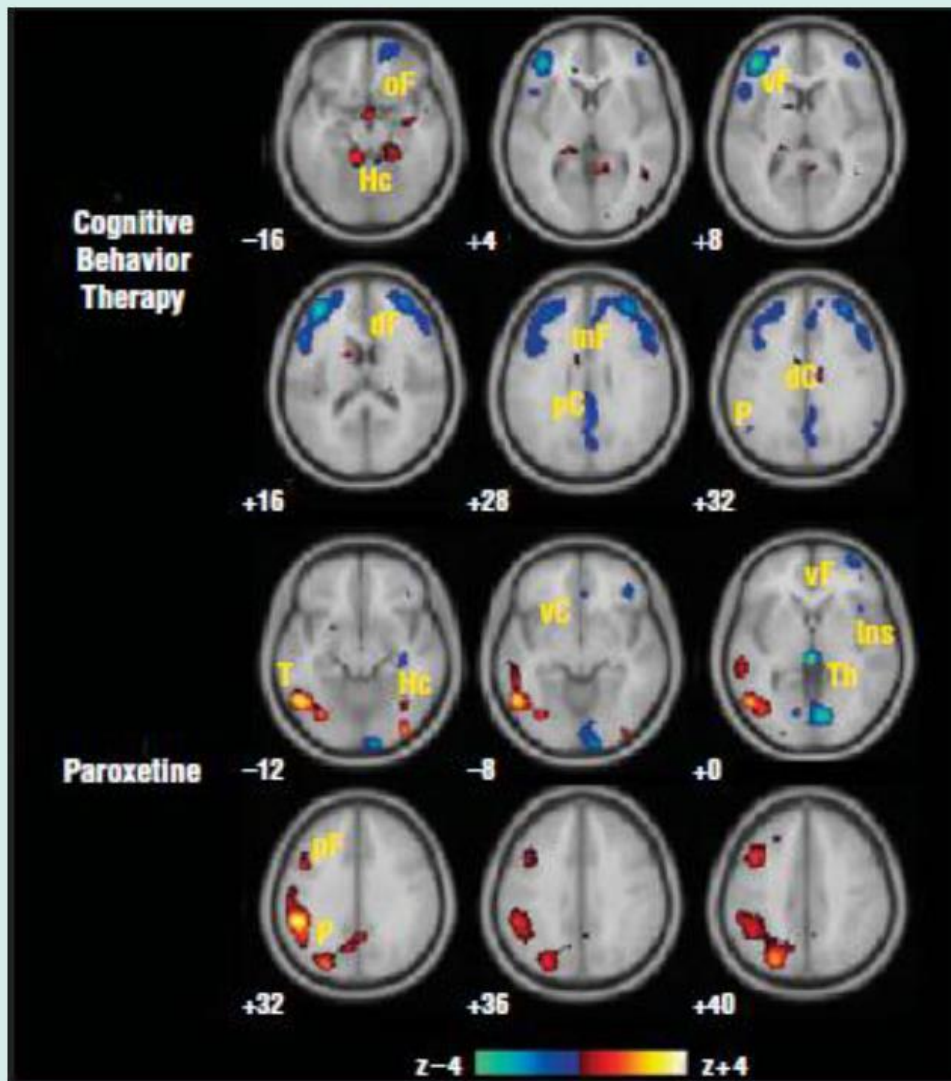
Joanna Moncrieff and Irving Kirsch

*BMJ* 2005;331;155-157



# CBT / paroxetin hatása depresszióban

- 14+13 depressziós beteg
- Standard CBT (15-20 ülés) vagy paroxetin
- A tüneti javulás szignifikáns funkcióbeli változásokkal járt fMRI-n egyes agyterületeken
- A CBT és a paroxetin okozta változás némiképp különbözött
- CBT: hippocampus és dorsalis cingulum aktivitásnövekedés, egyes frontális területeken aktivitás csökkenés
- paroxetin: prefrontális áramlásnövekedés, hippocampus csökkenés



Dr. Polgár Patrícia diája

# Farmakogenetika

- A gyógyszeres terápiára adott egyéni válaszok genetikai alapjainak vizsgálata. Célja a genetikai alapokon nyugvó egyénre szabott terápia kialakítása.
- Fontos jelenségek: terápiás válasz, mellékhatások, interakciók.
- 5-HT<sub>2C</sub>, leptin, SNAP-25 génekben található polimorfizmusok statisztikai kapcsolatban állnak az antipszichotikumokra kialakuló testsúlynövekedéssel.
- Szkizofrénia: DRD3, CYP2D6 polimorfizmusok – clozapinra adott terápiás válasz, EPS, tardív diszkinézia.

# Roche AmpliChip CYP450 Test

- Cytochrome P450 2D6 és 2C19 genotípus meghatározása vérből nyert genomiális DNS-ből „a betegágy mellett”.
- CE jóváhagyás (“Conformité Européene”) 2004. szeptember, FDA clearance: 2005. január.
- Antipszichotikumok (clozapine)
- Antidepresszívumok

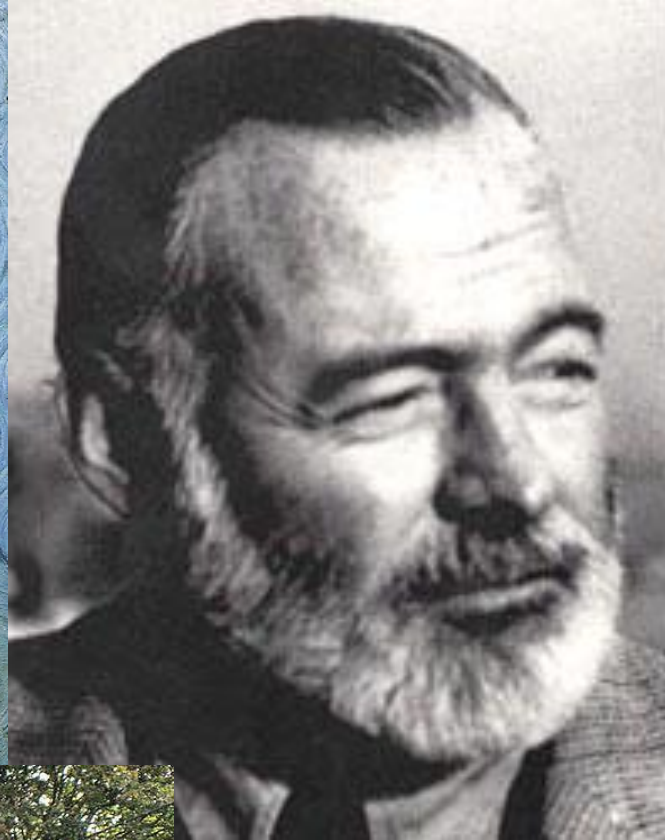
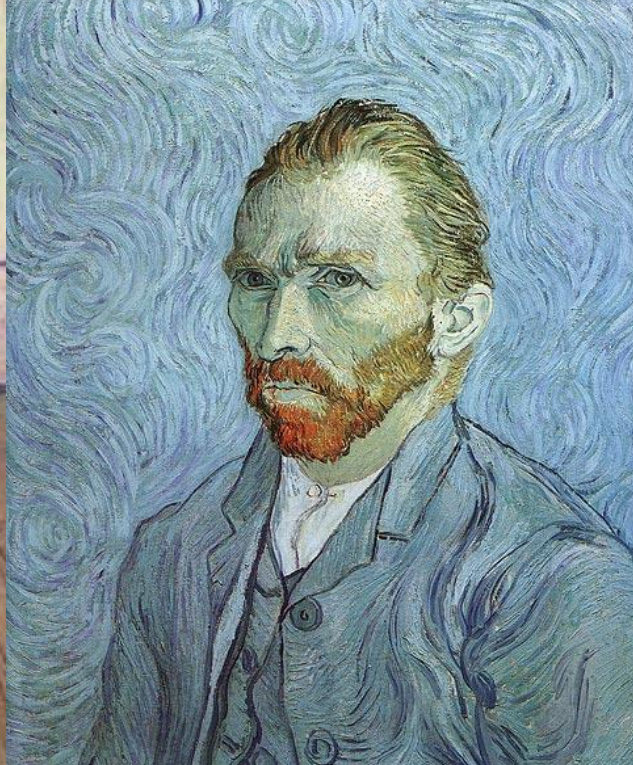


# Esettanulmány

- 64 éves magasan kvalifikált ffbeteg
- 2015 őszétől depressziós és szorongásos panaszok, fogyás, negatív belgyógyászati kivizsgálás, előtte negatív pszichiátriai anamnézis
- Utóbbi évek életeseményei: költözések, házfelújítás, nyugdíj, vállalkozás lezárása, gyerek betegségei, „családi konfliktusok, lehetőségek beszűkülése, egyre több megoldhatatlannak tűnő gond”
- Társbetegségek: hypertonia, sérvműtét, alvásvizsgálat insomnia miatt

# Esettanulmány II.

- Gyógyszeres kezelés: 1. alprazolam, cinolazepam, sertraline – vérnyomáskiugrás, abbahagyják, átmeneti Remotiv kezelés
- 2. újabb próbálkozás sertralinenal, megint abbahagyják (mellékhatás: akathisia)
- 3. pszichoterápiás próbálkozás, eredménytelen
- 4. pszichiáter: agomelatin + olanzapine (diagnózisrevízió: bipoláris zavar)
- 3. pszichiáter újra: fő probléma a benzodiazepine-függőség
- 5. pszichiáter: quetiapine és esctalopram, később clonazepam
- 6. pszichiáter (én voltam): kórházi felvétel, agyi képalkotó szükséges
- 7. pszichiáter: olanzapine és kis dózisú clonazepam – jelentős javulás kórházi körülmények között



# Hangulatstabilizáló gyógyszerek I.

- Indikáció: bipoláris affektív zavar, szkizoaffektív zavar, unipoláris depresszióban augmentációként
- Gold standard: lítium – hangulatstabilizáló és antisuicid hatás
- Szűk terápiás tartomány: 0,5-1,0 meq (mmol)/l – rendszeres vérszint ellenőrzés szükséges
- Lítium intoxikáció (krónikus vagy lehet autointoxikáció) tünetei: remegés, hasmenés, hányinger, agitáció, tudatzavar (szomnolencia, kóma) – életet veszélyeztető állapot

# Hangulatstabilizáló gyógyszerek II.

- Antiepileptikumok: vaproát, karbamazepin, lamotrigin
- Kisebb hatékonyság lítiumhoz képest, probléma teratogenitás: fogamzóképes nők esetén
- Minden fázisprofilaktikum esetén szükséges a szérumszint ellenőrzése a tartós szedés miatt



# Összefoglalás, „take-home message”

- A depresszió kezelése nem mindig egyszerű
- Kiindulási tünetek pontos meghatározása, szuicid veszélyeztetettség, ennek monitorozása
- Először monoterápia utána kombináció vagy augmentáció
- Differenciáldiagnosztika (bipoláris zavar, személyiségzavar, ADHD, demencia, organikus kórképek)
- Farmakogenetika (metabolizáló típus), mellékhatások
- Az affektív betegségek hatékony kezelése sokéves tapasztalatot tesz szükségessé