

A pszichofarmakológia alapjai

Gonda Xénia

Semmelweis Egyetem

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

gonda.xenia@med.semmelweis-univ.hu

Miért kell pszichofarmakológiát tanulnunk?

- Pszichiátria nagy forradalmai
 1. 1793 Pinel: pszichiátriai betegek láncainak oldása, „morális terápia”
 2. 1935 Cerletti és Bini, ECT
 3. 1952 Delay és Denicker: klórpromazin bevetése (többi pszichofarmakológiai szer)
 4. Pszichés jól-lét (Komorbid mentális és krónikus testi betegségek kezelése)
- Kombinált kezelés
 - Pszichés zavarokat a biológiai és környezeti tényezők kölcsönhatása okozza: különálló kezelés lehetetlen
 - Számos pszichés betegségben a farmakoterápia elengedhetetlen
- Pszichológus: jobb terápiás kapcsolat a pácienssel
 - Farmakoterápiával és mellékhatásokkal kapcsolatos kérdések
 - Bizalom növelése a gyógyszer iránt - compliance
 - Bizalom növelése a pszichológus iránt: mert átlátja a teljes kezelést
 - Többet látjuk a betegeket, komplexebb kép a tünetekről - gyógyszerválasztás segítése
- Hármaskommunikáció: páciens, pszichiáter, pszichológus



PSZICHOFARMAKOLÓGIA
vs pszichoterápia

Pszichofarmakológia vs pszichoterápia

Pszichofarmakológia

- Költséghatékony és bizonyítékokon alapuló
- Tünetek gyors csökkentése
 - reménytelenség és kiábrándultság csökkentése
 - elősegíti a pszichoterápiát
- Kezelés szisztematikus és sztenderdizált, kevésbé függ egyéni készségektől
- Kvantifikálható, szisztematikusan vizsgálható
- Pszichoterápiára kevésbé alkalmas betegeknél is alkalmazható
- Bárki rendelkezésére áll
- Az alapvető biológiai oki folyamatok pszichoterápiával nem gyógyíthatók

Pszichoterápia

- A pszichológiai funkciók összetettek: a gyógyszer csak tünetet kezel
- A gyógyszerek a dependenciát segítik elő, a pszichoterápia a személyes növekedést és az autonómiát
- Mellékhatások, függőség, abúzus
- A gyógyszerek nem tanítják a problémamegoldást, az adaptív megküzdési készségeket, interperszonális szkilleket

Kétirányú pszichológiai és biológiai kölcsönhatások

- A pszichés jelenségek és tünetek biológiai háttéren keletkeznek
- De a pszichés hatások is képesek biológiai változást előidézni
 - Stressz - betegség: pszichoszomatika
 - Aplysia: biokémiai és strukturális változások averzív kondicionálás hatására
 - Tanult tehetetlenség: agyi funkcióváltozás környezeti hatásra
 - Reaktív depresszió: számos biológiai tünet - alvászavar, biokémiai eltérések
 - Baxter 1992: PET - a pszichoterápia megváltoztatja egyes agyterületek aktivitását

The background features a dark blue field with various chemical structures and molecular diagrams scattered across it. In the foreground, there are several large, textured blue spheres that resemble microscopic organisms or cells. A large, semi-transparent white circle is centered on the page, containing the title text.

GYÓGYSZERÉSZETI
alapok

A neurotranszmissziótól a pszichiátriáig

- A neurotranszmisszióban résztvevő pályák abnormalitását feltételezik számos pszichiátriai zavar hátterében
- E pályák a célpontjai a pszichiátriai zavarok kezelésében használt gyógyszereknek
- A gyógyszerek befolyásolhatják
 - a neurotranszmitter képződését
 - a sejt „izgathatóságát”
 - a neurotranszmitterek szinapszisba történő felszabadulását
 - közvetlenül kötődhetnek a receptorhoz a neurotranszmitter helyett (agonista, antagonistá vagy parciális agonista hatást kifejtve),
 - befolyásolhatják a neurotranszmitter eltávolítását (pl. a visszavételt, lebontást) a szinaptikus részből
 - a másodlagos hírvitelt
- Egy betegség - több pálya/neurotranszmitter; egy neurotranszmitter/pálya - több betegség
- Valamennyi pszichiátriai zavarban számos neurotranszmitter pálya játszik szerepet, és a központi idegrendszerre ható legtöbb gyógyszer számos neurotranszmitter rendszert befolyásol

Gyógyszerészeti alapok

- Farmakokinetika
 - Felszívódás → eloszlás → szállítás → hatás → metabolizmus → elimináció
 - Interakciók
 - Májenzimindukció/inhibíció: nagyon sok gyógyszerrel
 - Támadáspont miatt: különböző pszichiátriai szerek között
- Farmakodinámia: a gyógyszer kölcsönhatása a célmolekulával
- Gyógyszerhatást befolyásoló egyéni tényezők: farmakokinetikát és farmakodinámiát is érintik
 - genetika, nem, életkor, állapot, komorbid betegségek, étrend, egyéb szedett gyógyszerek, NUTRACEUTIKUMOK és ÉTRENDKIEGÉSZÍTŐK
- Pszichiátriai szempontból fontos gyógyszerformák
 - Azonnali hatású és depó injekciók; szájon szétoldó tabletták, oldatok, cseppek
- Off-label alkalmazás
- Generikumok



**A PSZICHIÁTRIÁBAN
ALKALMAZOTT**
gyógyszercsoportok

Klasszifikációs rendszerek

ATC (WHO)

- **N Idegrendszer**
 - **N03 Antiepileptikumok**
 - **N05 Pszicholeptikumok**
 - **N05A Antipszichotikumok**
 - **N05B Anxiolitikumok**
 - **N05C Hipnotikumok és szedatívumok**
 - **N06 Pszichoanaleptikumok**
 - **N06A Antidepresszánsok**

NbN (ECNP)

- hatásmechanizmuson és nem betegségen/indikáción alapul
- Farmakológiai profil vagy kémiai struktúra alapján
- 10 farmakológiai csoport, 9 hatásmód, 130 molekula, 42 indikáció



ANTIDEPRESSZÍVUMOK

Tünetek neurobiológiája: monoamin elmélet

DEPRESSZIÓS HANGULAT

- VMPFC, anterior cinguláris cortex szubgenuális része: NA, DA, 5HT

APÁTIA, ÉRDEKLŐDÉS ELVESZTÉSE

- PFC diffúz involváltsága: VMPFC, DLPFC
- Hypothalamikus drive központ
- N. accumbens öröm/jutalom/érdeklődés
- E központok/körök működését a DA/NA serkenti DE 5-HT csökkenti - *e tünetek 5HTerg antidepresszívumok hatására romolhatnak*

ALVÁSZAVAR

- Számos agyterület: hypothalamus, thalamus, bazális előagy, PFC
- Mindhárom monoamin

FÁRADTSÁG, ANERGIA:

- Mentális: PFC NA, DA
- Fizikai: striatum, n. accumbens

EGZEKUTÍV FUNKCIÓK

- DLPFC: DA, NA

PSZICHOTOROS FUNKCIÓ (AGITÁLTSAĞ/RETARDÁCIÓ)

- Motoros körök: striatum, PFC, cerebellum

TESTSÚLY, ÉTVÁGY

- Hypothalamus: 5HT

SZUICID GONDOLATOK, BŰNTUDAT, ÉRTÉKTELENSÉG:

- amygdala, PFC érzelemreguláló központok, VMPFC, OFC: 5-HT

A depresszió neurobiológiája: Újabb elméletek

Monoamin elmélet

Stresszreaktivitást szabályzó pályák és körök

Glutamát

Cirkadián deszinkronizáció

Neuroplaszticitás

Neuroinflammáció

Funkcionális neuranatómia

Neurotrofikus faktorok

Gén x környezet
interakciók

GABA

Epigenetika

Antidepresszívumok

- I. Klasszikus antidepresszívumok
 - MAOI/RIMA
 - Triciklusos szerek
 - Tetraciklusos szerek
- II. Új generációs antidepresszívumok
 - SSRI
 - SNRI
 - DNRI
 - NARI (NRI)
 - NaSSA
 - SARI
- III. Legújabb szerek
 - agomelatin, vortioxetin, esketamin, brexnanolon

A paper airplane is shown in flight against a bright, hazy sky. The airplane is made of light-colored paper and is angled upwards. A large, semi-transparent white circle is overlaid on the right side of the image, containing the text.

KLASSZIKUS
antidepresszívumok

Klasszikus antidepresszívumok:

Tri- (és tetraciklusos) szerek

- TCA: leghatékonyabbak
 - Triciklusos: Imipramin (Melipramin), amitriptilin (Teperin), Desipramin, clomipramin (Anafranil), nortriptilin, trimipramin (Sapilent), doxepin, dibenzepin
 - Tetraciklusosak: maprotilin (Ludiomil), mianserin (Tolvon)
- Hatásmechanizmus: 5HT és NA (esetleg DA) visszavétel gátlás - monoaminszint növelése
- Nagyon sok mellékhatás:
 - Antihisztamin: szedáció, testsúlynövekedés
 - Antimuszkarin: homályos látás, szájszárazság, vizeletretenció, obstipáció, tachykardia, szűkzugú glaukóma
 - α -gátlás: ortosztatikus hipotenzió, reflex tachikardia, szédülés
 - szexuális funkciózavar, görcsküszöb csökkentése, ventrikuláris aritmia
- Interakciók: májenzimek
- Terápiás indikációk: depresszió minden formája, pánikbetegség, szorongásos zavarok, enuresis nocturna, krónikus fájdalom, neuropátiás fájdalom, migrénprofilaxis

• Monoaminoxidáz-A inhibitorok (MAOI/RIMA) •

- Moclobemid (Aurorix)
- Hatásmechanizmus: **monoaminokat lebontó enzim gátlásával** monoaminszint növelése
- Mellékhatások:
 - Sokkal kevesebb, mint TCA: jól tolerálható, szexneutrális, súlyneutrális
 - Agitáció, inszomnia, GIT zavar, fejfájás, szédülés
- Interakciók:
 - Minden direkt és indirekt szimpatomimetikum hatását potenciózza
 - TCA, SSRI, SNRI mellett toxikus
- Terápiás indikációk:
 - Depresszió
 - Atípusos depressziókban, disztímiás állapotokban
 - Hipochonder, fóbiás, izgatott betegek
 - Lítiummal kombinálva bipoláris zavarban
 - Szociális fóbia



ÚJ GENERÁCIÓS
antidepresszívumok

Szelektív szerotoninviszavétel- gátlók (SSRI)

- Fluoxetin (Prozac, Floxet), paroxetin (Rexetin, Paroxat), fluvoxamin (Fevarin), sertralin (Zoloft), citalopram (Seropram, Citapram), escitalopram (Cipralext)
- NEM hatásosabb mint TCA
- Hatásmechanizmus: 5HT visszavétel „szelektív” gátlása, hatás kialakulása 4-6 hét (?)
- Interakciók: szomatikus (májenzim) és pszichiátriai szerekkel (májenzimek+agy)
- Mellékhatások: nincs muszkarinerg mh, jobban tolerálható és biztonságosabb, mint TCA
 - Terápia kezdetén szorongás, izgatottság, fejfájás
 - Aktiváló hatás, inszomnia: reggeli alkalmazás
 - GIT mellékhatások (hányinger, hányás, hasmenés), szexuális diszfunkció: (késleltetett ejakuláció, csökkent libidó, anorgazmia), súlygyarapodás, vérzések
- Terápiás indikációk: depresszió minden formája, kényszerbetegség, pánikbetegség, PTSD, agorafóbia, szociális fóbia: BDZvel kombinációban (lassú hatás miatt), étkezési zavarok (elsősorban bulimia), premenstruális diszfória (fluoxetin), posztmenopauzális hőhullámok
- Betegek 30%-a terápiareszisztens

Szerotonin-noradrenalin visszavételgátlók (SNRI)

- Venlafaxin (Efectin, Velaxin, Jarvis, Olwexya, Arixen, Fobiven), duloxetin (Cymbalta, Dulsevia, Duciltia) és bár nálunk nincs forgalomban: milnacipran, levomilnacipran, desvenlafaxin
- Hatásmechanizmus
 - Kettős támadáspont: **5HT** (SERT) és **NA** (NAT) **visszavétel gátlás**: TCA-szerű
 - SERT és NAT gátlás aránya gyógyszerenként eltér és dózistól függ (VFX-SERT, MCPRN-NAT)
- Mellélhatások: nincs jelentős muszkarin, hisztamin és adrenerg receptor gátlás
 - Nincs súlyos mh, biztonságos, vérnyomásemelkedés
- Indikáció: mint SSRI - hangulat- és szorongásos zavarok, neuropátiás fájdalom (duloxetin)

Noradrenalin visszavétel gátlók (NRI)

- Reboxetine (Edronax)
- Hatásmechanizmus: **NA visszavétel (NAT) gátlása**
- Mellékhatások:
 - Biztonságos, elvileg kevesebb mellékhatás, gyakorlatban nem biztos
 - álmatlanság
- Indikációk: szorongásos- és hangulatzavarok, depressziók egy szűk szelete
- heterogenitás?
- ADHD?

Újgenerációs antidepresszívumok

Dopamin és noradrenalin visszavétel gátlók (DNRI)

- Bupropion (Wellbutrin, Elontril)
- Hatásmechanizmus: Gyenge **NA** és **DA visszavétel gátlás** (NAT, DAT), hatásmód nem tisztázott
- Mellékhatások:
 - Nincs muszkarin, hisztamin, adrenerg receptor gátlás
 - Jól tolerálható: nincs szexuális mh, nem okoz súlygyarapodást
 - Álmatlanság, izgatottság, görcskészség fokozódása
- Indikációk: szorongásos és hangulatzavarok

Újgenerációs antidepresszívumok

Szerotonin antagonistista és visszavételgátló (SARI)

- Trazodone (Trittico)
- Hatásmechanizmus: 5HT visszavétel gátlás, 5HT₂ receptor antagonistista hatás, (5HT_{1A} mediálta transzmisszió fokozása), enyhe NA visszavétel gátló hatás
- Mellékhatások
 - Nincs antimuszkarin hatás: jobban tolerálható
 - Szedáció, természetes altató hatás
 - Szédülés, ortosztatikus hipotenzió, hányinger, priapizmus
- Indikáció: hangulatzavarok és szorongásos zavarok, különösen alvászavarral - természetes alvás!

• Noradrenerg és specifikus szerotonerg antidepresszívum (NaSSa) •

- Mirtazapin (Remeron, Mirzaten, Mizapin) - noradrenergic and specific serotonergic antidepressant
- Hatásmechanizmus: NA preszinaptikus alfa2 receptor gátlás, 5HT felszabadulás indirekt fokozása (5HT₁), posztzinaptikus 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ receptor blokkolás
- Mellékhatások:
 - H₁ blokkolás: jelentős súlygyarapodás
 - de alig van muszkarinerg és α₁ hatás: jobban tolerálható
 - Szedatív: természetes alvás!
- Interakciók:
 - Kevesebb : Monoamin visszavételt nem gátolja
 - CYP enzimeket nem befolyásolja
- Indikációk: szorongásos- és hangulatzavarok; házi orvos is írhatja, különösen alvás- és étvágyzavar mellett



LEGÚJABB
antidepresszívumok

Legújabb antidepresszívumok

- Agomelatin (Valdoxan)
 - Hatásmechanizmus:
 - Melatonin receptor agonista, 5HT_{2C} receptor antagonist
 - Első nem kizárólag monoaminerg AD
 - Mellékhatások: enyhék
 - Alvás, cirkadián ritmusok reszinkronizálása, szorongás, szociális fóbia, specifikus anhedónia elleni hatás
- Vortioxetin (Brintellix)
 - Hatásmechanizmus:
 - szerotonin modulátor és stimulátor: 5HT és NA visszavétel gátlás (SNRI), 5HT_{1A}, 5HT_{1B} receptor parc. agonista, 5HT_{1D}, 5HT_{3A}, 5HT₇ receptor antagonist
 - Multimodális
 - Kognitív funkciókra is hat?
- Esketamin (Spravato)
 - NMDA receptor modulátor: nonkompetitív NMDA antagonist
 - Szinaptikus kapcsolatok visszaállítása
 - Gyors hatáskezdés, terápiarezisztens depresszió kezelésére add-on terápiaként infúzióban vagy inhalálva
- Brexnanolon (Zulresso)
 - Posztpartum depresszió: neuroszteroid

Glutamátelmélet

- Jelen monaminerg antidepresszívumok hiányosságai:
 - lassú hatáskezdet
 - nem teljes spektrumú javulás
 - sok mellékhatás
 - 35% TRD beteg
 - a depresszió heterogén
- Új támadáspont: GABA és glutamáterg rendszer
- Glutamát: neokortex neuronok 80%-ában jelen van, depresszióban számos eltérés releváns anatómiai struktúrákban
- ketamin, esketamin, AXS-05 (bupropion+dextrometorphan), REL-1017 (dextromethadon), AV-101 (7-klorokinureninsav)



**NUTRACEUTIKUMOK,
*étrendkiegészítők***

Nutraceutikumok, vitaminok, ásványi anyagok

- Orbáncfű
 - Gyógyszerként és étrendkiegészítőként
 - Nem tisztázott mechanizmus: NA és 5HT visszavétel gátlása
 - Mellékhatások, GIT zavarok, nyugtalanság, fejfájás, szájszárazság, szexuális zavarok, fotoszenzitivitás
 - Interakciók: CYP gátlás
- „Egyebek”: omega-3 zsírsavak, D vitamin, folsav, B12 vitamin, cink, sáfrány, kurkuma stb.

A microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, stained with various dyes. The image shows a network of cells and fibers. A large, semi-transparent white circle is centered over the image, containing the text "BIOLÓGIAI" in bold black uppercase letters and "terápiák" in a smaller, italicized black font below it. The background colors range from light yellow to deep purple and blue.

BIOLÓGIAI
terápiák

Unipoláris depresszió

Biológiai terápiák

- ECT
 - Hatásmechanizmus nem teljesen ismert
 - Görcs általi neurotranszmitter mobilizáció: trimonoaminerg moduláció
 - Alfa 1 downreguláció (mint AD), 5HT2A upreguláció (fordítva mint AD)
- rTMS (transzkraniális mágneses stimuláció)
 - Idegsejtek stimulálása mágneses mezővel, repetitív mágneses impulzusokkal
- VNS (vagusstimuláció)
 - USA-ban és egyes országokban engedélyezett
 - Pacemaker szerű eszközből folyamatos elektromos impulzusok bal mellkasban
 - Agytörzsi trimonoaminerg rendszer ingerlése
- DBS (mélyagyi stimuláció)
- Kronoterápia
 - Alvásmegvonás
 - Fényterápia



**UNIPOLÁRIS MAJOR
DEPRESSZIÓ**
kezelése

Unipoláris depresszió kezelése

- Cél
 - Remisszió, és nem csak terápiás válasz
 - Reziduális tünetek minimalizálása, kognitív tünetek, inszomnia, fáradtság, fájdalmak
 - Relapszus és kiújulás megelőzése
 - Megfelelő életminőség mellett
- Krónikus betegségek
 - 1. Akut tünetek megszüntetése: 6-12 hét
 - 2. Folyamatos terápia: a normális működési szintre való visszatérés lehetővé tétele a relapszus megelőzésének elősegítésével: 4-9 hónap
 - 3. Fenntartó terápia: kiújulás megelőzése: 1 vagy több év
- Farmakológiai és nem farmakológiai (pszichoszociális) terápiák:
 - Unipoláris depresszió: Középsúlyosságtól az affektív zavarok kezelésének alapköve a farmakoterápia
 - A pszichoterápiás beavatkozások
 - Megfelelő módszerspecifikus terápia enyhe depresszióban önmagában, középsúlyostól kombinálva oki terápiás hatást is kifejtethet
 - Emellett segítenek a betegeknek
 - a betegséggel való megbirkózásban
 - a munkaképesség, a pszichoszociális funkció és a társas kapcsolatok visszaállításában
 - pszichoszociális készségek tanulásában
- Biológiai terápiák, ECT, rTMS, fényterápia, alvásmegvonás

Unipoláris depresszió

Algoritmuson alapuló gyógyszerválasztás

- Első vonal:
 - SSRI, SNRI (DNRI)
- Második vonal
 - Ha első vonal nem hat: váltás
 - Komolyabb mellékhatások
 - SARI, MAOI, TCA, NRI
- Harmadik vonal
 - Előző szerek augmentációja
 - Előző szerek kombinációja
 - Kombináció antipszichotikummal
- Negyedik vonal
 - ECT, kognitív terápia, interperszonális terápia, VNS, stb
- Választás többféle algoritmusra
 - Bizonyítékokon alapuló
 - Költségeken alapuló
 - Tüneteken alapuló
- Első antidepresszívum:
 - Romlik (5%)
 - Nem változik (5%)
 - Részleges, de elégtelen javulás (30%)
 - Jelentős javulás, de nincs remisszió (30%) (reszponderek)
 - Remisszió (30%)
 - *Első antidepresszívumra a betegek 40%-a rezisztens*
 - Teljes remissziót első és egyetlen antidepresszívummal gyakran nem lehet elérni - kombinációk

Unipoláris depresszió

Személyre szabott gyógyszerválasztás

- Megelőző gyógyszerválasz (ha volt gyógyszeresen kezelt korábbi epizód)
- Családi anamnézis adatai
- Klinikai kép
 - Tünetprofil áttekintése
 - Gátolt, anhedóniás: kettős (SNRI) vagy NA-erg szer (NRI)
 - Agitált, komorbid: SSRI (+anxiolitikum, AP?)
 - Szezonális (téli): szerotonerg szer
 - Motiválatlanság: DAerg szer
 - Atípusos tünetek: RIMA/MAOI
 - Alvászavar: természetes alvást indukáló szerek: mirtazapin, agomelatin, trazodon
 - Súlyosabb depresszió esetleg hiszteroid vonásokkal: TCA
 - Mellékhatások figyelembevétele: hízás, szexuális mellékhatások, insomnia/túlzott aluszékonyság, idősek

■ |

Terápiarezisztens depresszió

- A beteg nem mutat javulást két eltérő hatásmechanizmusú, adekvát dózisban és ideig alkalmazott AD esetén
- Okai:
 - Non-compliance
 - Szubklinikus v. manifeszt hipothireózis, hiperthireózis
 - Gyors metabolizáló (5-6 %)
 - Enzim induktort is szed (CBZ, meprobamat, alkohol, nikotin)
 - Felszívódási zavar
 - Komorbid pszichiátriai betegség (alkohol, drog, szorongás)
 - Testi betegségre adott gyógyszerek (szteroid, alfa-interferon, nagy dózisú béta-blokkoló, stb)
 - Folsav/ösztrogén/androgén hiány
 - Fel nem ismert bipolaritás (depressziós kevert állapot is)
 - **Helytelen diagnózis**
 - Valódi terápiarezisztencia
- Kezelési stratégiák:
 - AD + egyéb pszichotróp szer: lítium, benzodiazepin, antipszichotikum, T3
 - AD + alvásmegvonás/fényterápia
 - AD + pszichoterápia/KVT
 - AD + ECT
 - AD + esketamin
 - ESKETAMINE



HANGULAT
stabilizálók

Tünetek neurobiológiája:

monoamin elmélet

- Emelkedett, expanzív vagy irritált hangulat
 - Amygdala, VMPFC, OFC - 5HT, DA, NA
- Egodiasztolé, fokozott önértékelés, grandiozítás, gondolatrohanás, gondolattorlódás
 - Limbikus területek, n. accumbens,
- Kockázatvállalás, beszédkényszer
 - Impulzuskontroll zavarai - OFC
- Disztraktabilitás, koncentrációzavar
 - DLPFC
- Célirányos tevékenység fokozódása, agitáció
 - striátum

Bipoláris zavar

Hangulatstabilizáló és antimániás szerek

- Lítium
- Antiepileptikumok / Antikonvulzív szerek
- Atípusos antipszichotikumok
- Hatások:
 - Akut antimániás
 - Hangulatstabilizáló / fázisprofilaktikus: depressziós és mániás epizódok megelőzése, fenntartó kezelés
 - Antidepresszív, antiszuicid
- A legtöbb alkalmazott szer antimániás és hangulatstabilizáló hatással is rendelkezik
- Hangulatstabilizáló polaritásindex: melyik epizód ellen hatékonyabb



Hangulatstabilizálók

Lítium

- Monovalens kation: természetes anyag
- Antimániás, hangulatstabilizáló, antidepresszív, antiszucid hatás de szűk terápiás ablak
- Hatásmód nem pontosan ismert
 - Na⁺ helyettesítése az ingerlékeny szövetekben AP során, de Na⁺-nál lassabban pumpálódik ki - nyugalmi membránpotenciál változik; másodlagos messenger rendszert is befolyásolja:
- Mellékhatások
 - Akut mellékhatások szérumkoncentrációval arányosak: hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, tremor, szedáció, kognitív zavarok
 - Krónikus kezelés: hypothyreosis, interstitiális nephritis, glomerulusfiltráció csökkenése, testsúlygyarapodás, polyuria, polydipsia (ADH csökkenés miatt, nephrogén diabetes insipidus)
 - Mérgezés, súlyos toxicitás: konfúzió, motoros zavarok, hiperreflexia, görcs, kóma, halál
 - Potenciálisan teratogén
- Indikációk
 - Bipoláris affektív zavar: Akut mánia, fenntartó kezelés, fázisprofilaxis
 - Rekurrens unipoláris major depresszió: augmentáció, terápiareszisztencia
 - Szkizoaffektív zavar

Hangulatstabilizálók

Antiepileptikumok

- Valproát, karbamazepin, lamotrigin, clonazepam (GABA), gabapentin, topiramát
- Hatásmechanizmus többféle
 - a feszültségfüggő Na^+ -csatornák gátlása (carbamazepin, valproát, lamotrigin)
 - a T-típusú feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornák blokkolása (valproát, lamotrigin)
 - az endogén GABA gátló hatásának potencírozása: szintézis serkentése, visszavétel/lebomlás gátlása (valproát)
 - Glutamátfelszabadulás gátlása (lamotrigin)
 - Glutamátreceptorok blokkolása
- Mellékhatások: gyógyszerfüggő
- Előnyök:
 - Terápiás vérszint nem olyan kritikus, kevésbé toxikus
 - Li^+ rezisztencia esetén is hatékonyak
- Indikáció a pszichiátriában:
 - Mánia, kezelés és profilaxis
 - Lamotrigin: nincs antimániás hatás, bipoláris II depresszióban stabilizál
 - Terápiarezisztens depresszió
 - Hangulati labilitás, impulzivitás pl. személyiségzavarokban

Hangulatstabilizálók

Antipszichotikumok

- Számos antipszichotikum alkalmazható bipoláris zavar kezelésére
- Ezek egy része akut antimániás hatással is rendelkezik, más részük csak fázisprofilaktikus
- Az antipszichotikumokat lásd később



BIPOLÁRIS ZAVAR
farmakológiai kezelése

Bipoláris zavar

Farmakológiai kezelés

- Epizódok akut kezelése
 - Depressziós epizód
 - antidepresszívumok **ÉS** hangulatstabilizálók
 - Bipoláris depresszióban a farmakoterápia az alap!
 - Unipoláris és bipoláris depressziós epizód differenciáldiagnosztikája
 - Mániás és kevert epizód
 - **Lítium**: antimániás és hangulatstabilizáló
 - **Antiepileptikumok / Antikonvulzív szerek**: valproát és karbamazepin antimániás és hangulatstabilizáló, lamotrigin csak hangulatstabilizáló
 - **Antipszichotikumok**
 - Elsőgenerációs szerek: akut mánia pszichotikus tünetei
 - Második generációs szerek: akut és fenntartó kezelés
- Fenntartó/megelőző/fázisprofilaktikus hosszútávú kezelés
 - Hangulatstabilizáló fázisprofilaktikus szerek
 - Választás diagnózis (BP I vagy II), predomináns polaritás és mellékhatások alapján
- Bipoláris beteg antidepresszív monoterápiát hangulatsabilizáló/fázisprofilaktikum nélkül sem akut sem fenntartó kezelés során NEM KAPHAT

Affektív zavarok kezelése

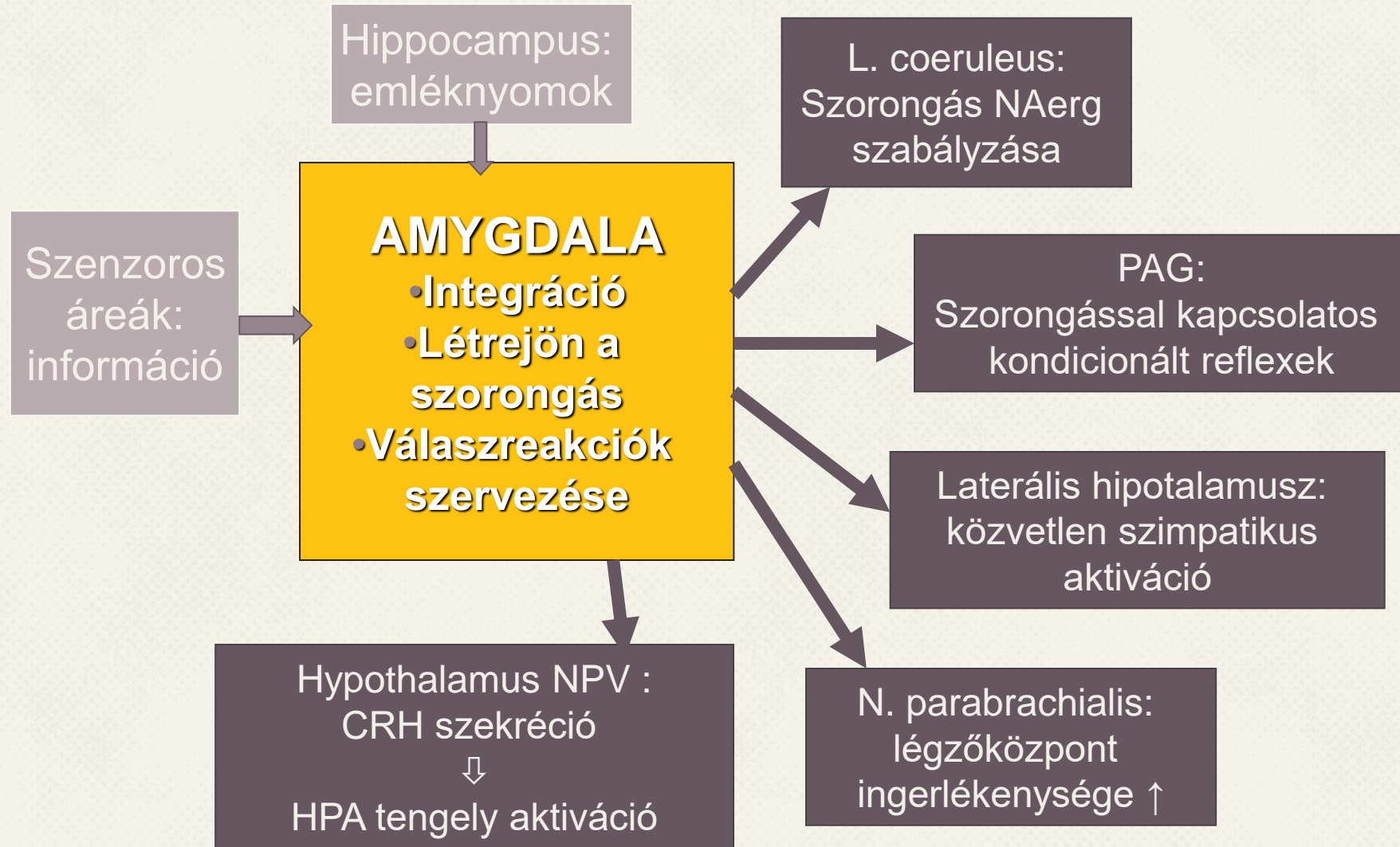
Gyógyszerkombinációk

- Unipoláris
 - 5HT1A Combo: buspiron, pindolol (bétablokkoló) + SSRI
 - Triple Action Combo: SSRI/SNRI + DNRI
 - California Rocket Fuel: SNRI + mirtazapin
- Bipoláris
 - Boston Bipolar Brew: csak hangulatstabilizáló
 - California Careful Cocktail: AD + 1 v 2 hangulatstabilizáló
 - Tennessee Mood Shine: AD + atípusos antipszichotikum
 - Buckeye Bipolar Bullets: lamotrigin + quetiapine



ANXIOLITIKUMOK
és szedatohipnotikumok

A szorongás neurobiológiája



Szedatohipnotikumok és anxiolítikumok

- Szorongásoldó, nyugtató és altató hatású vegyületcsoportok:
 - Barbiturátok
 - Egyéb szedatohipnotikumok: gluthetimid, chloralhydrat, meprobamate (Andaxin), paraldehyd
 - Benzodiazepinek
 - BDZ receptoron ható nem BDZ struktúrák
 - 5-HT_{1A} parciális antagonisták
- Indikációk:
 - Szorongásos zavarok
 - Szorongás
 - Inszomnia
 - Általános anesztézia
 - Görcsgátlás
 - Centrális izomrelaxáns hatás

Benzodiazepinek

- Benzodiazepinek csoportosítása:
 - Rövid hatású: el- és visszaaltató, és anesztézia előkészítése (midazolam - Dormicum, triazolam)
 - Közepes hatástartamú: anxiolítikum és néhány alvást elősegítő szer (alprazolam, brotizolam - Lendormin)
 - Hosszú hatású: nyugtató és antikonvulzívum, de van ami altató (diazepam - Seduxen, nitrazepam - Eunoctin)
- Hatás:
 - Kis adagban szorongásoldó (anxiolitikum)
 - Kevéssé álmosít, kognitív funkciókat nem rontja
 - Görcsgátló és centrális izomrelaxáns
 - Közepes és nagy adagban
 - Hipnotikus hatás (szedatohipnotikum)
 - Lehet eufória is
 - Antergorád amnézia
 - Légzésdepresszió alig nő
 - Terápiás szélesség nagyobb

Benzodiazepinek

- alprazolam (Xanax, Frontin), diazepam (Seduxen), clonazepam (Rivotril), chlórdiazepoxid (Elenium, Librium), flurazepam, halazepam, lorazepam, medazepam (Rudotel), nordazepam, temazepam (Signopam) (20+)
- Hatásmechanizmus: GABA_A receptor pozitív modulálása
- Biztonságosság:
 - Nem lineáris hatásgörbe: biztonságosabbak mint barbiturátok voltak, de jelentős túladagolásnál lehet kóma és légzésdepresszió, különösen kevert mérgezésnél (Flumazenil)
- Mellékhatások
 - Álmosító hatás, gyengeség, fejfájás, szédülés, vérnyomáscsökkenés
 - Amnézia
 - REM fázist kevésbé deprimálja, alvásstruktúra megváltozik, megvonáskor rebound álmatlanság
 - Önmagukban és alkohollal kombinálva alvás alatti apnoét gyakoribbá teszik - akut és krónikus keringési rendellenesség és kisvérköri hipertenzió
 - Tolerancia és dependencia (pszichés és fizikai), elvonási tünetek
 - Alkohollal és más CNS depresszánsokkal
 - Szupraadditív kereszttolerancia
 - kereszttolerancia
 - Ritkább pszichés hatások: nyugtalanság, gátlástalanság, paranoid gondolatok
 - Paradox hatások: alvajárás, repülő, gyakrabban geriátriai és dementálódott betegekben

5HT_{1A} parciális agonisták

- Buspiron (Anxiron, Spitomin), gepiron, ipsapiron, trandospiron
- Hatásmechanizmus: 5HT_{1A} parciális agonista, D₂ hatás, metabolit α_2 antagonistá
- Lassú hatáskezdés: valószínűleg másodlagos változás: akut szorongásos rohamhoz nem jó
- Csak szorongásoldó, nem szedál, nem altat, nem görcsgátló, nem izomrelaxáns, nincs BDZ keresztdependencia
- Indikációk: generalizált szorongásos zavarok

Nem benzodiazepin típusú altatók

- Zopiclon (Imovane, Somnol, Zopigen), zolpidem (Stilnox, Sanval), zaleplon (Andante)
- Omega receptoron hatnak
- Kevésbé van tolerancia és dependencia
- Pozitív de nem szignifikáns interakció alkohollal
- Reggeli ébredéskor nincsenek mellékhatások
- Biztonságos szerek
- De: nem természetes alvásstruktúra

- Mik a jó altatószerek? NEM az altatóknak nevezett gyógyszerek!



A SZORONGÁSOS ZAVAROK
kezelése

Szorongás és szorongásos zavarok kezelése


- Benzodiazepinek: diazepam, clonazepam, nitrazepam, alprazolam - **AKUT SZORONGÁS**
- 5-HT_{1A} parciális antagonisták: buspiron, gepiron, ipsapiron - anxiolitikumok, minimális szedatív hatással
ENYHE SZORONGÁSOS ZAVAROK
- **SZORONGÁSOS ZAVAROK terápiajában** alkalmazott szerek: antidepresszívumok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, benzodiazepin a hatás kialakulásáig vagy az áttörő szorongás kezelésére
- Hatásmechanizmus
 - Benzodiazepin: általános arousalszint csökkentése
 - Az 5-HT_{1A} parciális agonisták
 - elősegítik az aktív kontroll megszerzésére irányuló tevékenységet
 - megváltoztatják a fiziológiás állapotot
 - meggátolják az anticipációt és a generalizációt
 - Az SSRI/SNRI antidepresszívumok
 - krónikus kezelés után fokozzák az affiliatív magatartást
 - lecsökkentik a kontroll hiánya következtében kialakuló depressziót
 - gátolják az anticipációt és a generalizációt

Szorongásos zavarok kezelése a neuroplaszticitás és tanulás befolyásolásával

- Neurális mechanizmusok a szorongásos zavarokban: félelemkondicionálás, kontextuális tanulás, generalizáció, kioltás, szenzitizáció → a tanulás neurobiológiai alapjainak gyógyszeres befolyásolása
- Szorongásos zavarok, PTSD kezelésében a tanulási folyamatokat befolyásoló szerek alkalmazása pszichoterápiával kombinálva
 - NMDA receptor antagonisták
 - a **félelemtanulás** csökkentésére (**klasszikus kondicionálás**) pl. pánik, PTSD: fenyegető tapasztalathoz kapcsolódó vagy hasonló szenzoros és kognitív ingerek pánikrohamot, flashbacket, vegetatív tüneteket váltanak ki
 - **rekonzolidáció** befolyásolása a terápia során: emlék reaktiválódása után: csökkenti az eredeti szorongáskeltő emlék erejét
 - CRH antagonisták, β -antagonisták:
 - **kontextuális félelemkondicionálás** csökkentésére a traumát követően, megelőzésként
 - D-cikloszerin
 - A **kioltás** idegi mechanizmusainak hibái a traumával kapcsolatos emlékek fennmaradásához, a tünetek ismételt átéléséhez vezetnek pl PTSD-ben
 - Pszichoterápia: a kioltás elősegítése kondicionált inhibitorok és új emlékek tanulása útján, D-cikloszerinnel kombinálva
 - MDMA
 - **Memóriarekonzolidáció** befolyásolása, traumatikus emlék hozzáférhetőségének növelése



ANTI*pszichotikumok*



SZKIZOFRÉНИЯ
neurobiológiája

A szkizofrénia integrált dopaminerg elmélete

Mezolimbikus pálya

normál



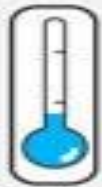
MAGAS



Pozitív tünetek

Mezokortikális pálya DLPFC-be

normál



ALACSONY



Kognitív tünetek



Negatív tünetek

Mezokortikális pálya VMPFC-be

normál



ALACSONY



Affektív tünetek



Negatív tünetek

Nigrostriatális pálya

normál



NORMÁLIS

Tuberoinfundibuláris pálya

normál

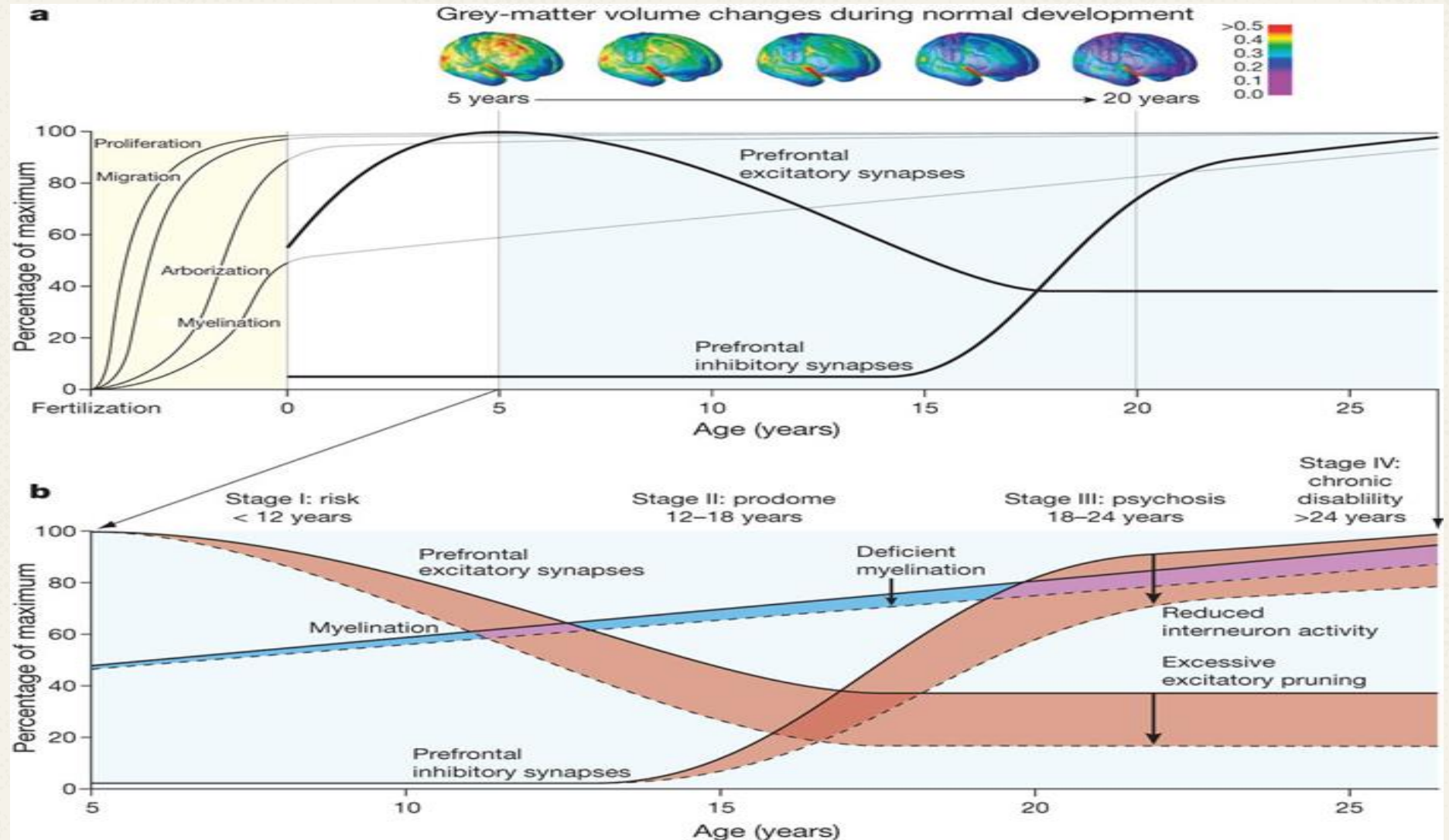


NORMÁLIS

Szkizofrénia neurodevelopmentális elmélete

Az agyi fejlődés abnormalitása neurodegeneratív (szerzett és öröklött) folyamatok következtében

- Diszkonnektivitás
- Abnormális szinaptogenezis
- Glutamátrendszer



Antipszichotikumok

- Terápiás hatás, indikációk
 - Antipszichotikus hatás: **D2 receptor** (szelektív gátlása a **mezolimbikus DA pályában**)
 - Hagyományosan szkizofrénia és pszichotikus tünetek kezelése
 - Számos más betegségben: erős szorongás oldása, antidepresszív hatás terápiareszisztens depresszióban, antimániás és hangulatstabilizáló hatás, kényszerbetegség tünetei, időskori zavartság, autizmus, személyiségzavarok, impulzivitás, hangulatlabilitás
 - Antiemetikus hatás: kemoszenzitív triggerzóna D receptorok gátlása
- Csoportok:
 - Típusos/régi/első generációs antipszichotikumok
 - Atípusos/új/második generációs antipszichotikumok

Típusos vs atípusos antipszichotikumok

TÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

- D₂ receptor antagonist hatása
- Csak pozitív tünetekre hat - Negatív tüneteket rontja
- Sok mellékhatás
 - Extrapiramidális mellékhatások
 - Hiperprolaktinémia
- Betegek negyede-harmada terápiarezisztens
- Ma inkább csak depo formában használjuk a legtöbbet - de új szerekből is depók
- **Haloperidol**
- Chlorpromazin (Hibernal), Chlorprotixen (Truxal), Fluphenazine (Moditen), Flupentixol (Fluanxol), Zuclopenthixol, (Cisordinol), Sulpiride (Depral), Tiapride (Tiapridal)

ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK

- D₂ antagonist hatása mellett számos egyéb hatás (D₃, 5HT₂)
- Negatív tünetekre is hatékony
- Kevesebb vagy más mellékhatás
 - Kevésbé okoz EPS-t és prolaktinszintemelkedést
 - Kardiovaszkuláris és metabolikus mh
- Terápiarezisztens betegekben is előnyös
- Kognitív funkciók javulhatnak negatív tünetek nem romlanak
- Depo: risperidon, olanzapine, paliperidon, aripiprazol
- **Clozapine (Leponex)**, Olanzapine (Zyprexa, Parnassan), Quetiapine (Seroquel, Nantardi, Ketilept), Sertindol (Serdolect), Ziprasidone (Zeldox, Ypsila), Amisulprid (Amitrex), Aripiprazol (Abilify), Risperidon (Risperdal), Paliperidon (Invega, Xeplion, Trivecta), Cariprazin (Reagila)



ATÍPUSOS
antiszichotikumok

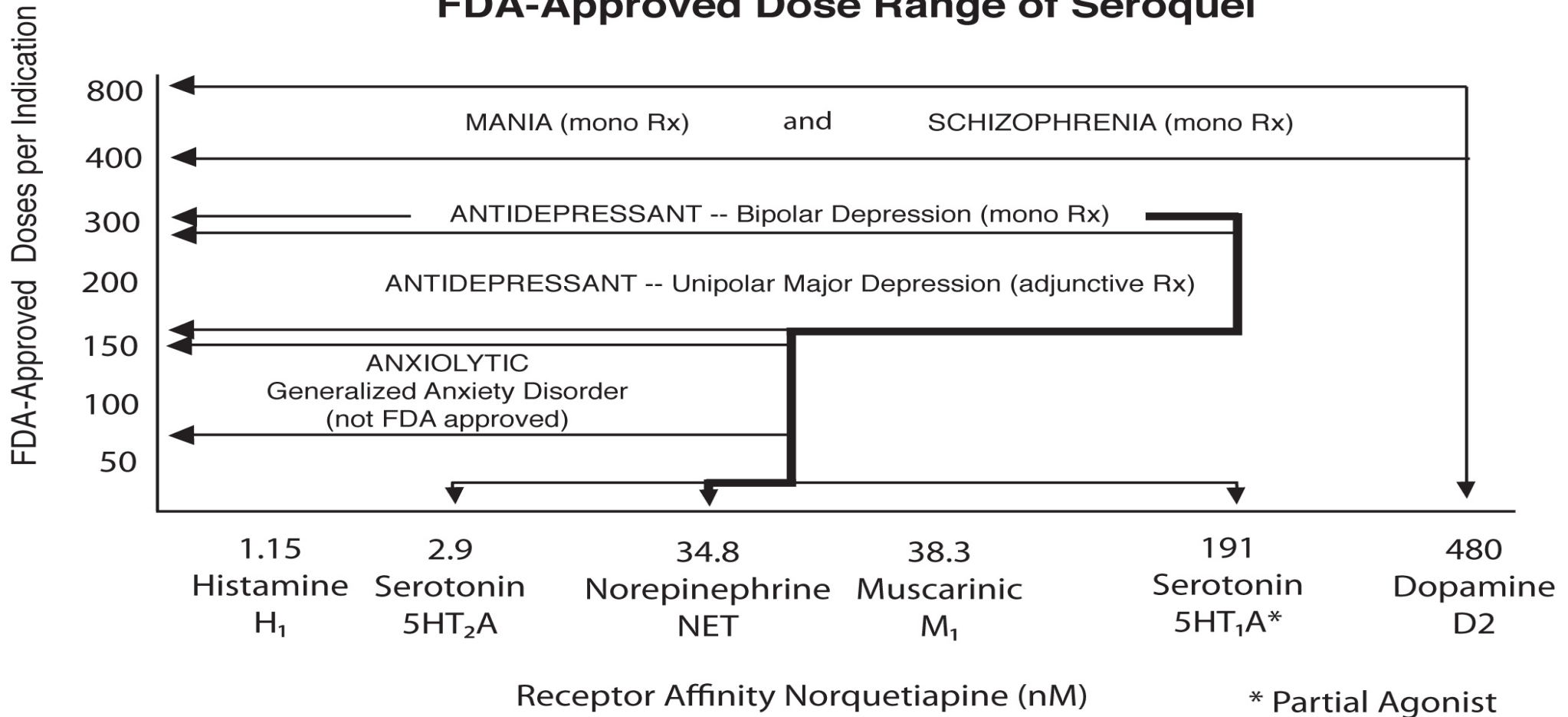
• Atípusos antipszichotikumok •

- **Clozapin** (Leponex): **leghatékonyabb**, de gyakori súlyos vérképzőszervi mh, kardiometabolikus mh, súlynövekedés, antiszuicid hatás
- **Olanzapin** (Zyprexa, Parnassan, Zalasta, Zypadhera): kevesebb mellékhatás de jelentős súlygyarapodás, kevésbé szedál, antidepresszív
- **Risperidon** (Risperdal, Hunperdal, Rispons, Ziperid): nagy dózisban típusos, metabolikus mh, SCH mellett mániában is, gyermek és kamaszkori pszichotikus zavarokban, időskori pszichotikus és agitált állapotokban, demenciával járó viselkedészavarokban, demenciával járó pszichotikus állapotokban
- **Paliperidon** (Invega, Xeplion, Trevicta): risperidon aktív metabolitja
- **Quetiapin** (Seroquel, Ketilept, Kventiax): egyedülálló farmakológiai profil, nagyon atípusos: nincs EPS, PRL, SCH, bipoláris zavar mindkét fázisa, depresszió, kényszer, szorongás, zavartság, személyiségzavarok, alvás
- **Ziprasidon** (Zeldox, Ypsila): nincs súlygyarapodás, nincs kardiometabolikus kockázat, aktiváló hatás, antidepresszív és anxiolitikus hatás
- **Aripiprazol** (Abilify, Arsippa, Asduter, Explemed, Piprason, Restigulin, Abilify Maintena): nincs szedáció/ súlygyarapodás/ kardiometabolikus kockázat/ diszlipidémia/ inzulinrezisztencia
- **Amisulpride** (Amitrex): nem okoz súlygyarapodást, javítja a negatív tüneteket, antidepresszív
- **Cariprazine** (Regalia, Vraylar): **mechanizmus nem teljesen ismert, szkizofrénia negatív tünetei mellett prokognitív, antidepresszív és negatív tüneteket csökkentő hatás**

Atípusos antipszichotikumok

Quetiapin

Relationship of Receptor Affinity to FDA-Approved Dose Range of Seroquel



Antipszichotikumok mellékhatásai

1. DA rendszer gátlásával összefüggő mellékhatások (típusos szerek)
 - EPS (**nigrostriatális**)
 - Korai: Akut disztónia (fej-nyak-nyelv), Akathízia, motoros nyugtalanság, Prakinonismus
 - Késői: Periorális tremor, Tardív diszkinézia - 15-25%-nál, arc-szájizmok, koreiform mozgások
 - Endokrin hatások (PRL szekréció) (**tuberoinfundibuláris**): amenorrhea, galactorrhea, gynecomastia, impotencia
 - Negatív tünetek (**mezokortikális**)
 - MNS (katatónia, tremor, izomrigiditás, stupor, labilis vérnyomás, láz)
2. Egyéb CNS hatások (típusos és atípusos szerek)
 - Szedáció, konfúzió, görcskészség fokozódása
3. Kardiovaszkuláris hatások (típusos és atípusos szerek)
 - Ortosztatikus hipotenzió, QT elongáció, súlyos kamrai aritmia, torsade
5. Metabolikus hatások (atípusos szerek)
 - Vércsírszintemelkedés, inzulinrezisztencia
6. Vegetatív IR hatások
 - Paraszimpatolitikus: obstipáció, vizeletretenció, látászavar, glaucomás roham
 - α -adrenoceptor blokkoló hatás
7. Vértképzőszervi zavarok
 - Agranulocytosis: clozapin
8. Egyéb: sárgaság, enzim szérumszint emelkedés, fotoszenzitivitás, retinakárosodás

• Antipszichotikumok terápiás indikációi •

- Szkizofrénia
- Szkizoaffektív zavar
- Pszichózisok
- Agitált állapotok (időskori demencia, Alzheimer-kór, autizmus, mentális retardáció)
- Bipoláris zavar: depresszió, akut mánia, fázisprofilaxis
- Depresszió
- Súlyos szorongásos és kényszeres zavarok
- Impulzivitás, hangulatlabilitás, dühkitörések: személyiségzavarok
- Gyógyszerdependencia elvonási tünetei
- Típusos antipszichotikumok
 - Hányás-csuklás-szédüléssel járó kórképek: Meniere sz., tengeribetegség
 - Műtéti premedikáció
 - Kényszermozgások: Tourette sz., Huntington kórea



SZKIZOFRÉNYIA
kezelése

Szkizofrénia kezelése

- At risk fázis, premorbid fázis, prodroma
 - Antipszichotikumok alkalmazása nem bizonyított, inkább agyi plaszticitást javító farmakonok
- Akut pszichotikus állapotok
 - Akut szakasz pszichotikus tüneteinek háttérében DAerg túlműködés áll - antipszichotikum mindenképpen szükséges
- Hosszútávú kezelés
 - Ismételt, pszichotikus tünetekkel járó dekompenzációk, negatív tünetek perzisztálása esetén élethosszig tartó kezelés, inkább második generációs szerekkel
 - Visszaesés valószínűsége kezelés nélkül 70%, ismételt epizódot követően 80-90%
- Sok komorbid betegség (mentális és szomatikus)
- Az egyes AP-k eltérő hatás- és mellékhatásprofillal rendelkeznek
- A kezelés során nem betegségeket, hanem egyedi tünetkonstellációkat kezelünk, ezekhez kell a megfelelő AP-t kiválasztani

Antipszichotikumok alkalmazásának módjai

- Parenterális gyors hatású
 - Heveny tünetek, agitáció, veszélyeztető magatartás esetén
- Oldatok, cseppek
- Hagyományos tableta
 - Tartós antipszichotikumkezelésnél, cél a monoterápia, MGA általában naponta egyszer vagy kétszer, régebbi szerek mellékhatásai miatt lehet háromszor
- Nyújtott felszabadulású tableta
 - Napi gyógyszer szint ingadozás kiegyenlítésére
 - Kisebb szérumszint ingadozás, folyamatos elérhetőség a receptorok felé, terápiás hatás biztosabb fenntartása, mellékhatások csökkenése
 - Dózis gyorsabban emelhető a terápiás szintig, hatás hamarabb alakul ki, jobb terápiás válasz és tolerálhatóság, alacsonyabb megszakítási arány
- Intramuszkuláris nyújtott felszabadulású AP-k (depoó)
 - Hosszútávú per os kezeléssel való együttműködés bizonytalansága esetén
 - Növeli a remissziós rátát, csökkenti a hospitalizációt, javítja az életminőséget, kedvezően befolyásolja az adherenciát és a kognitív funkciókat
 - Előny: betegnek kényelmesebb, jobb compliance, rendszeres kontroll, állandó plazmaszint folyamatos és egyenletes kínálatot biztosít a receptorok felé
 - Hátrány: ha súlyos mh jelentkezik nem hagyható el azonnal; gyors visszaesés esetén problémát jelenthet az akut terápia megválasztása

Személyiségzavarok

- Valamennyi gyógyszercsoport
- Diagnosztikus kategória helyett tüneti spektrum alapján
- Szorongás
 - Antidepresszívumok
 - Benzodiazepinek (?)
- Depresszió: antidepresszívumok
- Hangulati labilitás, impulzivitás, agresszió: antiepileptikumok, antipszichotikumok, lítium
- Disszociatív tünetek: antipszichotikumok

A lényeg

- a legtöbb pszichés betegség esetében szükség van a kezelés valamely szakában gyógyszerre
- a jó diagnózis a farmakoterápia és azon belül a gyógyszerválasztás alapja
- a jó terápiás kapcsolat részeként a betegek kérdeznek
 - Kétségek
 - Hatások
 - Mellékhatások
 - Internetes tévinformációk
- Saját tudásunk határainak és kompetenciánk ismerete
- Farmakoterápiával való compliance és gyógyszeres kezelésbe vetett bizalom erősítése
- Szükség esetén kommunikáció a pszichiáterrel
 - Beteg tudtával
 - De NEM a betegen keresztül

Köszönöm a figyelmet!

Kérdések?

gonda.xenia@med.semmelweis-univ.hu

