3. Antidepresszánsok. Antipszichotikumok

**PSYCHOSIS**

* a környezeti, ill. a saját testből jövő információk értelmezésének súlyos zavara
* dezorganizált beszéd, a realitásérzék részleges vagy teljes

elvesztése

* fokozott psychomotorium, agitatio és agresszióhajlam
* gyakran jár együtt hallucinációkkal és téveszmék kialakulásával

***antipszichotikumoknak (neuroleptikum)***

* a különböző eredetű pszichotikus kórképek és az ezekhez társuló agitáltság kezelésében alkalmazott szerek
* már kis adagban is jellegzetes nyugalmi állapotot, indifferens magatartást, az érdeklődés csökkenését eredményezik
* még nagyobb adagban sem hipnotikusak és nem hoznak létre narkózist
* a pszichotikus beteg izgatottsága, zavartsága csökken, a jellegzetes pszichotikus tünetek (hallucináció, téveszmék stb.) többnyire mérséklődnek vagy megszűnnek

**Az antipszichotikumok terápiás alkalmazása**

***Schizophrenia***

Az antipszichotikumok tartós adagolásának óriási jelentősége van a

schizophren betegek hosszú távú kezelésében, a relapsusok

megelőzésében, a betegek életminőségének javításában.

***Egyéb pszichotikus állapotok***

* schizophren pszichózis, műtét utáni deliriumos állapot, időskori

dementiához, Alzheimer-kórhoz társuló pszichózis kezelésére

* alkoholfüggő betegek elvonási tüneteinek mérséklésére, agitáltságának csökkentésére
* kábítószerek használata, ill. elvonása során kialakuló pszichózis kezelésére csak azok a vegyületek alkalmazhatók, amelyek a görcskészséget nem fokozzák (risperidon, quetiapin)
* Parkinson-kóros betegen

***Kényszermozgások***

* egyes antipszichotikumok, a *haloperidol,* és a 2. generációs *tiaprid* használhatók bizonyos mozgászavarral társuló neuropszichiátriai kórképek (Gilles de la Tourette-szindróma, Huntington-chorea, tic) kezelésére

***Hányás, csuklás, szédüléses kórképek***

egyes fenotiazinok, valamint a haloperidol használatos

hányáscsillapításra, a csillapíthatatlan csuklás kezelésére

**schizophrenia**

* a populáció 1%-ában előforduló betegség, melynek oka, patológiai háttere máig nem tisztázott
* a megbetegedés családon belül halmozottan jelentkezik
* nem egyetlen gén, hanem többszörös géneltérés kombinációja játszhat szerepet a betegség kialakulásában

**Dopamin-hipotézis**

* a megbetegedés hátterében fokozott dopamin (DA)-aktivitás áll
* DA-receptorok számának növekedését mutatták ki schizophren betegeken
* DA-rendszer zavara nem egységes; újabb adatok szerint csökkent DA-aktivitás lehet felelős a betegség negatív tüneteiért és a kognitív funkció romlásáért

**SCHIZOFRENIA**

a gondolkodás logikai rendjének felbomlásával járó progresszív

betegség, melyre erős hallucinációk jellemzők

*Pozitív tünetek*

* hallucinációk
* bizarr téveszmék
* dezorganizált beszéd, dezorganizált vagy kataton viselkedés

*Negatív tünetek*

* érzelmi elsivárosodás, indítékszegénység
* teljesítménycsökkenés
* szociális kapcsolatok csökkenő tendenciája
* az önellátás iránti érdektelenség
* A ***mezolimbikus*** dopaminerg neuronok túlaktivitása okozza a
* pozitív tüneteket (***D2 receptor túlsúly)***
* A ***mezokortikális*** terület dopamin deficienciája/ blokádja felelős a negatív tünetekért (a szinaptikus résben csökken a dopamin mennyisége )

***Antipsychoticus hatással rendelkező gyógyszerek***

* a szerkezetileg meglehetősen különböző antipszichotikus vegyületek közös jellemzője a *dopamin antagonista hatás*
* a postsynapticus dopamin (D2) receptorokhoz kötődve gátolják azok működését (haloperidol)
* a presynapticus dopaminraktárakat kiürítik

**Az antipszichotikumok csoportosítása**

**1. generációs antipszichotikumok**

* többnyire jól befolyásolják a schizophrenia pozitív tüneteit (hallucináció, téveszme, zavart, inkoherens gondolkodás, agitatio, pszichomotoros izgatottság stb.)
* hátrányos tulajdonságai

**e**xtrapyramidalis tünetek kialakulása

hyperprolactinaemia

* a betegek mintegy 25–30%-a nem javul megfelelően a terápia során
* nem megfelelő a hatékonyságuk a negatív tünetekkel (érzelmi elsivárosodás, teljesítménycsökkenés, szociális kontaktusteremtési zavarok stb.), ill. a kognitív funkció romlásával szemben

**2. generációs antipszichotikumok**

* azok a többnyire újabban kifejlesztett vegyületek, amelyekre az extrapyramidalis tünetek kialakulása kevésbé jellemző
* a típusos vegyületeknél hatásosabb a negatív tünetek kezelésében
* javíthatják a pszichotikus betegek kognitív funkcióit, és terápiás értékűek lehetnek egyes, korábban terápia rezisztensnek tűnt esetekben is
* hatékonyak mind a pozitív, mind a negatív tünetekkel szemben

**Típusos antipszichotikumok**

***haloperidol, chlorpromazin***

* elsősorban erőteljes és tartós D2 receptor blokád D2 > 5HT
* mellékhatás (EPS)

**Atípusos antipszichotikumok**

***clozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin***

* számos különböző receptorra hatnak, D2 receptor blokád nem

statikus D2 < 5HT

* kevés vagy 0 EPS mellékhatás
* **Típusos**
* droperidol (XOMOLIX)
* levomepromazine (TISERCIN)
* fluphenazin MODITEN DEPO)
* haloperidol (HALOPERIDOL)
* sertindole (SERDOLECT)
* flupentixol (FLUANXOL DEPOT)
* chlorprothixene (TRUXAL)
* zuclopenthixol (CISORDINOL)
* **Atípusos**
* *clozapine (LEPONEX)*
* *olanzapine* (*ZYPREXA)*
* *quetiapine (SEROQUEL)*
* *sulpirid* (DEPRAL)
* tiapride (TIAPRIDAL)
* *amisulprid (AMITREX)*
* *risperidone (RISPERDAL)*
* *ziprasidone (ZELDOX)*
* *aripiprazol (ABILIFY)*
* *paliperidone (INVEGA)*

**Mellékhatás**

* a *dopaminerg rendszer gátlásával* összefüggő hatások (extrapyramidalis tünetek, malignus neurolepticus szindróma, endokrin hatások)
* egyéb *centrális* hatások (szedáció, toxikus confusio, a görcskészség fokozódása, testsúlynövekedés).
* *cardiovascularis* hatások (orthostaticus hypotensio, a QT-idő megnyúlása)
* a *vegetatív idegrendszerre* gyakorolt hatások (paraszimpatolitikus és α-adrenoceptor-blokkoló hatás)

**Csoportra jellemző major Mellékhatás**

* EPS (extrapiramydalis szindróma-

kezelés: Dantrolen, Bromocriptin)

* testsúlynövekedés
* prolactin szint növekedés
* akut distonia
* tardív diszkinézia
* preorális tremor

**Adott gyógyszerre jellemző minor Mellékhatás**

* álmosság
* ortosztatikus hypotonia
* „placebo” tünetek

***Interakció***

* alkohol: rontja a neurolepticumok hatásait
* amfetamin-származékok antagonizálják a neurolepticumok hatásait, és fordítva. A neurolepticumok az amfetamin-származékokkal történő mérgezések antidotumainak is tekinthetők
* neurolepticum és antidepresszív szerek egyidejű alkalmazásakor fokozott toxicitás alakulhat ki
* α-methyl-dopa mellett a vérnyomáscsökkentő hatás is fokozódik

***Depresszió***

* az egyik leggyakoribb pszichiátriai kórkép
* a lakosság 5–6%-a szenved a betegségben, de a populáció akár 20%-a legalább egyszer kezelésre szorul élete során
* tünetei: apátia, pesszimizmus, önbizalomhiány, bűntudat, döntésképtelenség, a gondolkodás és a cselekvés gátoltsága, alvászavar, étvágycsökkenés
* két egymástól jól elkülöníthető formája van: a bipoláris és az unipoláris hangulatzavar

**Bipoláris depresszió**

* a beteg hangulata oszcillál a depresszió és a mánia között
* a mánia tünet együttese a depresszió ellentéte: túlzott önbizalom, kiugró fizikai aktivitás, grandiózus cselekedetekre való hajlam
* a bipoláris kórforma 10–15%-ot képvisel a betegség spektrumában

***Unipoláris depresszió***

* *Endogén depresszió*
* bármely életkorban előfordulhat, és a depressziót kiváltó esemény nincs arányban a betegség mértékével
* az összes depressziónak kb. 25%-a endogén jellegű
* *Reaktív vagy szekunder depresszió*
* ez a fajta affektivitási zavar a betegség leggyakoribb formája (60%)
* veszteségek (hozzátartozó halála), betegség (rákos megbetegedés, infarctus), gyógyszerek, pszichiátriai megbetegedések kiváltó okként szerepelhetnek

***A depresszió patogenezise***

* a depresszió a monoaminerg transzmisszió funkcionális deficitjével, míg a mánia annak funkcionális túlsúlyával magyarázható
* elsősorban a noradrenalin (NA) és a szerotonin- (5-HT-) transzmisszió zavara is egyre inkább egyenrangú súlyt kap a kórkép etiológiájában

***Az antidepresszáns vegyületek négy fő csoportja***

* visszavétel- (reuptake-) gátlók
* Monoaminoxidáz- (MAO-) bénítók
* preszinaptikus autoreceptor-antagonisták
* egyéb antidepresszánsok

**visszavétel- (reuptake-) gátlók**

***Triciklusos antidepresszánsok (TCA)***

*imipramine*, *amitriptyline*, *clomipramine*

* különböző szelektivitással és erősséggel gátolják a NA és az 5-HT visszavételét a preszinaptikus idegvégződésbe, aminek következtében a monoaminok tartós és magas koncentrációját hozzák létre a szinaptikus résben, és a posztszinaptikus receptoron
* jelentős antimuszkarin hatásuk is van, sőt α1-receptor-antagonista és antihisztamin hatással is rendelkeznek. A multireceptoriális hatásokon alapul a vegyületek számos, gyakran súlyos mellékhatása

***Indikáció***

* depresszió minden formája
* pánikbetegség, fóbiák (benzodiazepineket, SSRI szereket részesítik előnyben)
* kényszerbetegség
* enuresis nocturna (éjszakai ágybavizelés) , pavor nocturnal (éjszakai felriadás) kiegészítő kezelésként, ha az organikus ok kizárható
* krónikus fájdalom (idült szomatikus betegségek miatt fellépő depressziós szindrómák kezelésére)
* migrénes fejfájás profilaxisa
* alkoholbetegség (depresszió)

***Mellékhatás***

* szájszárazság, obstipáció, látászavar, vizeletretenció, tachycardia, delírium
* szedatív hatás
* testsúlynövekedés
* szexuális funkciózavar
* akut túladagolás (kóma, ritmuszavar, kamrai tachycardia), életveszélyes
* fokozzák az alkohol hatását, együttesen súlyos légzésdepressziót okozhatnak
* MAO-bénítókkal együtt nem adhatók

**Túladagolás, akut toxicitás**

* túladagolása életveszélyes
* izgatottság, mánia, confusio, görcsök jönnek létre, ezeket a légzőközpont depressziója és coma követi
* atropinszerű tünetek: kipirulás, szájszárazság, meleg, száraz bőr, bél- és hólyagparalysis
* súlyos szívritmuszavar kamrafibrillatióhoz, hirtelen szívhalálhoz vezethet
* mivel a depressziós betegek öngyilkossági hajlama nagy, 50 dózisnál többet nem szabad a beteg számára hozzáférhetővé tenni. Szükséges a hozzátartozók kontrollja

**visszavétel- (reuptake-) gátlók**

***szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI)***

*fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram*

* nem hatásosabbak, mint a triciklusos antidepresszánsok, de antimuszkarin mellékhatásaik hiányoznak, ezért jobban tűrik a betegek, és alkalmazásuk is biztonságosabb
* az SSRI vegyületek első választandó szerek
* hatásuk szelektív a szerotonin transzporterre
* az uptake gátlása miatt a szinaptikus résben nő a szerotonin mennyisége, mely kezdetben csökkenti, majd növeli a szerotonin felszabadulását, a szerotonerg neurotranszmissziót
* mentesek a TCA gyógyszerekre jellemző receptorgátló hatásoktól

***Indikáció***

* a *depresszió* minden formája
* *szorongásos zavarok*: generalizált szorongás, kényszerbetegség, pánikbetegség, agoraphobia, szociális phobia
* kezdetben benzodiazepinekkel kombinálják, mert hatásuk lassan alakul ki
* *étkezési zavarok* (bulimia, ritkábban anorexia)
* *premenstruális dysphoria*

**újabb visszavétel gátlók**

***venlafaxin, duloxetin,******mianserin*, *mirtazapine, brupropion,***

***tianaptine*, *reboxetine***

* NA- és/vagy 5-HT-uptake gátló hatással rendelkezik, ami kiegészülhet szerotonin receptor-antagonista hatásokkal
* kis dózisban az 5-HT-visszavételt gátolja, a NA-uptake gátlása csak nagyobb adagok hatására jelentkezik
* nem gátolja jelentősen a muszkarin-, a hisztamin-, az adrenerg receptorokat
* erős antidepresszánsok és az elsőként választandó szerek közé tartozik
* különösen súlyos hangulatzavarok és szorongásos zavarok kezelésére

***Mellékhatás***

* az első napokban szorongást, izgatottságot, fejfájást okozhatnak a dózis csökkentésével, majd fokozatos emelésével megszüntethető
* gyakran okoznak insomniát (reggel tanácsos bevenni)
* ritkábban rémálmok, görcsök illetve extrapiramidális mellékhatások is jelentkezhetnek
* gyakori a gasztrointesztinális traktust érintő mellékhatások ( hányinger csökkenthető, ha a gyógyszert étkezés után veszi be a beteg)
* szexuális diszfunkció: késleltetett ejakuláció férfiaknál, csökkent libidó és anorgazmia (vágy hiánya) mindkét nemnél
* az öngyilkossági kockázat fokozott

***Interakciók***

* az SSRI vegyületek és a MAO-bénítók kombinációja úgy megnövelheti az 5-HT szinaptikus koncentrációját, hogy életveszélyes szerotonin-szindróma alakulhat ki (izommerevség,

görcsök, hypertermia, hipertónia, kóma)

* együttadásuk kontraindikált

***Monoaminoxidáz-gátlók***

A MAO-A a szerotonint, a NA-t és az adrenalint, a MAO-B pedig a

feniletilamint bontja

* irreverzibilis hatású nem-szelektív és szelektív MAO-A bénítók szerepe tiramin potencírozó („sajt-reakció”) hatásuk miatt kedvező klinikai hatásuk ellenére másodlagos jelentőségű

*„sajt-reakció”:* tiraminban gazdag táplálék elfogyasztása után - sajt, sózott hering, fermentált táplálékok- a szervezetbe jutó tiramin életveszélyes hypertoniás krízist idézhet elő

* más antidepresszív szerre nem reagáló, refrakter depresszió kezelésére használjuk, diétás megszorítások mellett
* hatásukra növekszik a preszinaptikus végkészülékekben a monoaminok koncentrációja, és idegingerületkor nagyobb mennyiségű transzmitter kerül a szinaptikus résbe, javítva a szinaptikus transzmisszió esélyeit

***Indikáció***

* *depresszió*
* a MAO-gátlókra a hypochonder, fóbiás, izgatott depressziós betegek reagálnak jól
* *szociális phobiák* kezelése

***Mellékhatás***

* orthostaticus hypotensio, atropinszerű hatás, súlygyarapodás, központi idegrendszeri izgalom, nyugtalanság, álmatlanság, májártalom
* akut túladagolás: központi idegrendszeri izgalom, görcs
* a kezelésre nem jól reagáló betegek esetében a diagnózist felül kell vizsgálni, vagy az adott gyógyszer dózisát, esetleg a kezelés időtartamát meg kell változtatni, sőt más gyógyszert vagy kezelési módot kell választani
* ha a beteg bipoláris típusú depresszióban szenved, lithiumot, ha pszichotikus, antipszichotikumot is célszerű adni
* hatástani csoporton belüli gyógyszerváltás helyett nagyobb reménnyel kecsegtet a más hatásmódú antidepresszánsra való áttérés

***moclobemide, mirtazapine***

* antidepresszáns hatás
* reverzibilis hatása következtében nem okoz sajt-reakciót

**Orbáncfűkivonat (Extractum Hyperici herbae)**

* a NA és az 5-HT neuronalis visszavételét gátolja
* leggyakoribb mellékhatásai gastrointestinalis panaszok, nyugtalanság, fejfájás, szájszárazság, szexuális zavar, nagy dózisban fotoszenzitivitás
* jelentősen indukálja a CYP450 metabolizálóenzimeket, így alkalmazásakor jelentős a gyógyszer-interakciók veszélye (pl. fogamzás-, alvadásgátlók, HIV-ellenes, daganatellenes gyógyszerek)
* a depresszió enyhe formáiban használhatják

**antimániás szerek- HANGULATSTABILIZÁLÓK**

* hatásuk kb. 3 hét alatt alakul ki
* akut mániás epizód uralására hatékonyak az antipszichotikumok és a nagypotenciálú benzodiazepinek (clonazepam) is, amelyek kombinálhatók is a hangulatstabilizáló szerekkel
* azok a vegyületek, amelyek fokozzák a NA és a dopamin szinaptikus transzmisszióját a központi idegrendszerben, súlyosbítják, azok, amelyek gátolják a transzmissziót, javítják a mániás állapot tüneteit

***lithium carbonat***

* specifikus antimániás vegyület
* helyettesíteni tudja a Na+-t az ingerlékeny szövetekben, az akciós potenciál létrejöttében, de a Na+-nál lassabban pumpálódik ki a sejtből, ezzel megzavarja a nyugalmi membránpotenciált, kumulálódik az ingerlékeny szövetekben
* megakadályozza a mánia és a depresszió egymásba csapását bipoláris betegségben
* depresszióban, skizofréniában, táplálkozási zavarokban, krónikus agresszió kezelésében felnőttnél és gyereknél
* a betegség depressziós fázisában antidepresszánsokat is adnak a mellé
* a fázisok egymásba csapásának megelőzésére, profilaktikusan is alkalmazzák
* *periodikus unipoláris depresszióban* az antidepresszáns szerek hatásának fokozására alkalmazzák, ha a monoterápia hatékonysága nem megfelelő.
* *schizoaffektív pszichózisban* más szerek hatástalansága esetén

***Túladagolás***

* neurológiai tünetek: fokozott tremor, ataxia, dysarthria, motoros zavarok, izzadás, gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris tünetek
* konfúzió, görcsök, kóma, halál
* ***lithium intoxikáció kezelése***: a lithium elhagyása, a fel nem szívodott lithium eltávolítása a gyomor- béltraktusból, a légzés és keringés fenntartása
* potenciálisan teratogén, terhességben egyéni mérlegelés alapján, fokozott óvatossággal adható

***Mellékhatás***

* hányinger, hányás, abdominális fájdalom,
* hasmenés, finom tremor, szedáció, kognitív zavarok, testsúlygyarapodás, ödémák, poliuria,polidipszia
* krónikus kezelés során a lithium gátolhatja a pajzsmirigyműködését, hypotireózishoz vezet

**Interakciók**

A lithium és a típusos antipszichotikumok kombinációja súlyos

extrapyramidalis típusú mozgászavarokat idézhet elő

***carbamazepine, valproate*** (antiepilepticumok), ***gabapentin,***

***lamotrigin***

* a lithium kiváló alternatívái a bipoláris affektív zavar kezelésében és profilaxisában
* mellékhatásaik kevésbé súlyosak
* szükség esetén lithiummal és egymással is kombinálhatók

***carbamazepin, valproat***

* a lithium racionális alternatívái a *bipoláris affektív zavar*
* mellékhatásaik kevésbé súlyosak
* hatékonyak lithium rezisztens esetekben is
* szükség esetén lithiummal és egymással is kombinálhatók
* alkalmazhatók akut mániás epizódban és profilaktikusan