BIOLÓGIAI KEZELÉSI FORMÁK A PSZICHIATRIÁBAN

PTE ÁOK Pszichiátriai Klinika

Pécs



Szorongásos zavarok farmakoterápiája

Benzodiazepinek

diazcpam (Seduxen) chlordisupoxid (Elenium, Librium)
medoupam (Rudotel)
nitrazepam (Eunoctin) midamlam (Dortnicum)
flunitrazepam (Rohypnol) temazepam (Signopam)
cionazepam (Rivotril) alprezolam (Xanax)

Buspiron (Anginon)

ß-blokkolók

propranolol (Inderál)

Az „ideális” szorongásoldó

- Legyen hatékony a szorongás minden formájában
- Legyen „anxioszelektív” (ne álmosítson)
- Hatása legyen gyors (azonnali) és tartós
- Ne rontsa se a kognitív, se a motoros funkciókat
- Legyen biztonságos (= túladagolva se toxikus)
- Ne lehessen megszokni
  (se tolerancia, se függőség…)

A jelenlegi szorongásoldók

- Benzodiazepinek
- $5HT_{1A}$ receptor agonisták
- Antidepresszívumok
- „Egyebek”

Benzodiazepinek a gyakorlatban

Kispotenciálú

klórdiazepoxid
diazepam
medazepam
clobazam

Nagypotenciálú

alprazolam
clonazepam
(lorazepam)

Nagyobb napi dózis (5-30 mg)
Több aktív metabolit
Rövidebb felezési idő
Gyorsabb tolerancia(?)

Rövid (2–4) hetes kúrákra
Alkalmi („tüneti”)
szorongásoldásra

Kisebb napi dózis (1-8 mg)
Kevés aktív metabolit
Hosszabb felezési idő
Anxiolitikus adagban kevesebb szedáció

PÁNIK, OCD, fóbiák, GAD,
depressziós szorongás, stb tartós
(több hónapos) kezelésére

Spiegel DA: Psychopharm Bull 1998

A benzodiazepinek indikációi

- **Pánikbetegség (± agorafóbiával)**
- **Generalizált szorongás**
- **Szorongásos-depressziós állapot**
- **Más pszichiátriai zavarokat, különösen depressziókat kísérő szorongás**
- **Nem-pszichiátriai betegségekhez társuló szorongások**
- **Alkalmi, szituatív szorongások**
- **Stressz-reakciók, poszttraumás, kényszeres, stb. szorongások**

Mellékhatások Benzodiazepinek

bódultság, álmosság, szédülés, ataxia, izomgyengeség, hányinger

Buspiron

fejfájás, hányinger, szédülés, alvászavar, nyugtalanság

ß-receptor blokkolók

AV vezetési zavar

contr.: asthma bronchiale, chr. obstr. pulmonális bet., congestiv szívbetegségek, hyperthyreoidismus, peripheriás érbetegségek

Benzodiazepinek

Előny

- közvetlenül jelentkező hatás, biztonságos
- kevés hátrányos gyógyszer interakció

Hátrány

- megnövekedett dependencia potenciál
- enyhe központi idegendszeri mellékhatás

Ajánlás

- a lehető legrövidebb terápiás időtartam
- idősek, szomatikusan betegek esetében aktív metabolitek nélküli készítmények alkalmazása
- a dózis nagyon óvatos csökkentése

Tri- és tetracyclikus antidepresszív gyógyszerek

Előny

- minimális dependencia potenciál

Hátrány

- súlyos mellékhatások lehetősége
  - a terápiás hatás elhúzódó jelentkezése
- súlyos/halálos kimenetel túladagolás esetén

Ajánlás

- alacsony kezdő adag, fokozatos dózis növelés négy-hat hét folyamatos adás után ítélhető meg a hatékonyság
- fokozatos elhagyás

Tri- és tetraciklikus szerek

imipramin (Melipramin)
trimipramin (Sapilent)

aminiptylin (Teperin)
dibenzepin (Noveril)

clomipramin (Anafranil)
maprotilin (Ludiomil)

SSRI gyógyszerek

Előny

- minimális dependencia potenciál - biztonságos

Hátrány

- a hatás elhúzódó jelentkezése
- enyhe, főleg gasztrointesztinális mellékhatások

Ajánlás

- a készítmények egy részében fokozatos dózisnövelés
- a hatékonyság három-négy hét folyamatős adás után ítélhető meg
-fokozatos elhagyás

SSRI-szerek

Gastrointestinális hatás:

- hányinger
- hasmenés
- szájszárasság
- anorexia

Neurológiai hatás:

- fejfájás
- fesztültség
- insomnia
- álmosság
- szorongás
- remegés

BIPOLARIS - Terápiás feladatok összegzése

- **A Pszichiátriai “esetmenedzselés”.**
- **B Akut terápia**
  - ***Mániás vagy. kevert epizód***
  - ***Depressziv epizód.***
  - ***Rapid ciklusos zavar***
- **C Fenntartó kezelés**

FELMERÜLŐ KÉRDÉSEK

- Milyen dózist és terápiás időtartamot válasszunk?
- Monoterápia vagy kombináció?
- Litium, antikonvulziv szerek mellékhatásai?
- Mi az atipusos antipszichotikumok szerepe?
- Különböző szerek antimániás effektusa?
- Antimániás vagy szedativ terápiás modalitások?

Régi - új hangulatstabilizáló, antidepressziv, augmentáló szerek, atipusos antipszichotikumok

- Litium, carbamazepin, valproat, gabapentin, lamotrigin, topiramat

- SSRI, SNRI, NaSSa, MAOI, buproprion, stb thyroid hormon, verapamil, stb

- SGA - olanzapin, risperidon, quetiapine egyéb atipusos antipszichotikumok

Akut terápia - mániás v. kevert epizód

- Sulyosabb: Litium/valproat + antipszichotikum
- enyhébb: monoterápia - litium v. valproat v. anti-pszichotikum
- kevert epizód: inkább valproat vs litium
- ált.: inkább atipusos mint tipusos antipszichotikum
- alternativa: hozzáadott karbamazepin, BZD
- eddigi antidepresszivumok fokozatos csökkentése /elhagyása
- pszichoszociális terápia kombinálása
- elégtelen eredményességnél kombinációk, új szerek

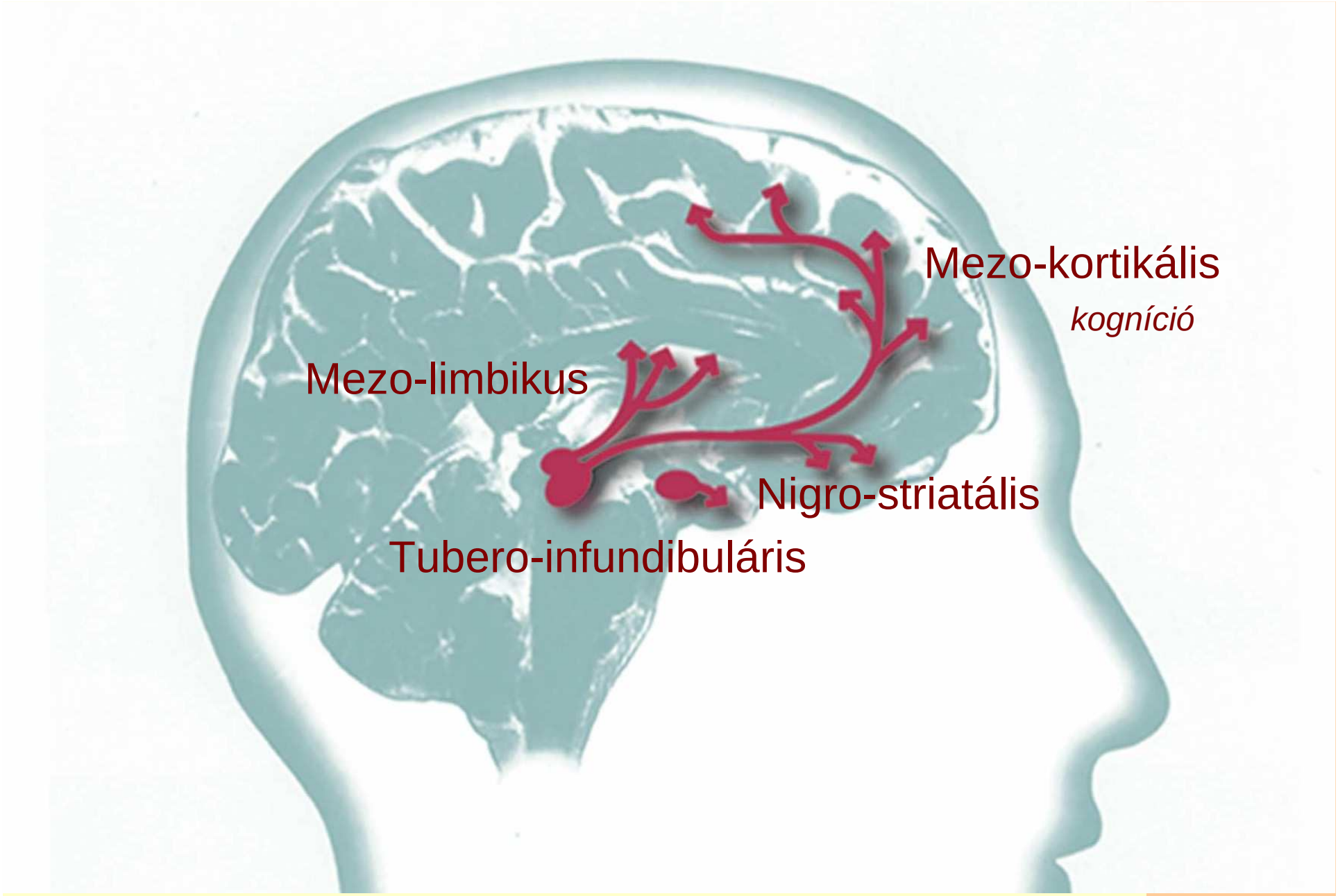
Akut terápia - depressziv epizód

- Litium / lamotrigin
- antidepressziv monoterápia kerülendő
- súlyosabb esetben: litium + antidepressans
- pszichoterápia: kognitiv / interperszonalis/ dinamikus
- ha elégtelen: antidepr.váltás/hozzáadás /SSRI,MAOI,buproprion, venlafaxin../
- súlyosabb, v. pszichotikus eset: atipusos antipszichotikum (újabb adatok szerint antidepressziv és hangulatstabilizáló hatással is birnak

Fenntartó kezelés

- Litium, valproat, karbamazepin, lamotrigin hatékonyságcsökkenés kombinációban kisebb
- Atipusos antipszichotikum fenntartása mérlegelés tárgya (ld pszichotikus tünet v. a visszatérés profilaxisa)
- Pszichoszociális terápia, csoportterápia, önsegitő csoportok
- „Subthreshold” tünetek v. új epizód jelei kombinációt, antidepresszivum/ antipszichotikum hozzáadást indokolják





Dopaminerg pályák

Atipusos antipszichotikumok hatasai

pharmacokinetic effect	chemical strucrure	Receptor block				
		D2	5-HT2	α1	H-1	M
Selectíve DA (D2D3) antagonists	Benzamids Amisulpiride	 ++				
Szerotonin/dopamin/ alpha antagonists (SDA)	Benzisoxazolins Ziprasidone Risperidone	+ ++ ++	 + +	 + +	 ±	
Multiplex receptor antagonists (MARTA)	Dibenzodiazepins Clozapine Olanzapine Quetiapine Zotapine	 + ++ + ++	+ + + + +	 + + + +	 + + + +	 + + ±

Švestka, 2001

TABLE 2. RECEPTOR PROFILES OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS[6,34-40]

Atypical Antipsychotic	Receptor Profile Characteristics
Clozapine	5-HT_{2A}:D_2 affinity ratio of about 10:1; exerts muscarinic receptor antagonism on all M receptors except the M_4 receptor, on which it exerts partial agonism.
Risperidone	D_2, 5-HT_2, α-adrenergic, and H_1 receptor antagonism.
Olanzapine	High affinity for D_1, D_2, D_4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, α_1-adrenergic, H_1, and M receptors
Quetiapine	Moderate affinity for D_2 receptors, high affinity for 5-HT_2 receptors; exerts anti–α-adrenergic, minimal anti-H_1, and no antimuscarinic action.
Aripiprazole	High affinity for D_2, D_3, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors; may exert dopamine agonist or antagonist activity depending on baseline dopamine levels.
Ziprasidone	High ratio of 5HT_{2A}:D_2 antagonism, with modest binding affinity for α_1 and H_1 receptors and little or no potential for anticholinergic adverse events; binding affinity of ziprasidone for the 5-HT_{2A} receptor is approximately 8 times that for the D_2 receptor.

5-HT=5-hydroxytryptamine (serotonin); D=dopamine; M=muscarine; H=histamine.

Cañas F. *CNS Spectr.* Vol 10, No 8 (Suppl 10). 2005.

Pfizer NEUROSCIENCE

TABLE 1. RELATIVE RECEPTOR AFFINITIES OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Drug	D_1	D_2	D_3	D_4	α_1	α_2	H_1	ACh	5-HT_1	5-HT_2	5-HT_{2A}
Clozapine	++	+	?	+	+++	+++	+++	++	+	++	+
Risperidone	+	+++	?	+	+++	+++	+	–	+	–	+++
Olanzapine	++	+++	+	+	++	+	+++	+	–	++	++
Quetiapine	+	++	+	–	+++	+	+++	–	–	+	+++
Aripiprazole	+	++++	?	?	–	–	–	–	++	?	+++
Ziprasidone	++	+++	++	?	++	–	+	–	++	?	+

D=dopamine; α=alpha-adrenergic; H=histamine; ACh=acetylcholine; 5-HT=5-hydroxytryptamine (serotonin); ++++=very high affinity; +++=high affinity; ++=moderate affinity; +=low affinity; –=negligible affinity; ?=unknown affinity.

Adapted from: Ananth J, Parameswaran S, Hara B. *Curr Pharm Des.* 2004;10:2205-2217.

Cañas F. *CNS Spectr.* Vol 10, No 8 (Suppl 10). 2005.



Kognitív tünetjavítás, a nootropikumok

- Demens betegek figyelmi, kognitiv, emlékezeti funkcióinak javitására adott szerek, de egyéb indikációjuk is lehet

- Farmakológiailag, neurokémiailag heterogének
- Hatékonyságuk vita tárgya

- piracetam, vinpocetin, ginko biloba, meclofenoxat,
- nicergolin, cerebrolysin, propentofyllin, idebenon

Kolinerg transzmisszió fokozása

- Donezepil (Aricept): 1x5-10mg, szelektív, kevés mellékhatás, máj+vese kiválasztás
- Rivastigmin (Exelon): 2x3-6mg, vese
- Galantamin: AChEI mellett nikotinerg receptormodulációs hatása is van - preszinaptikus receptor szenzitizáció (ACh↑↑), neurotroph hatás (glutamat↑, Ca↑), neuroprotektiv hatás (β-amyloid okozta sejthalál)
- **metrifonát, tacrin**

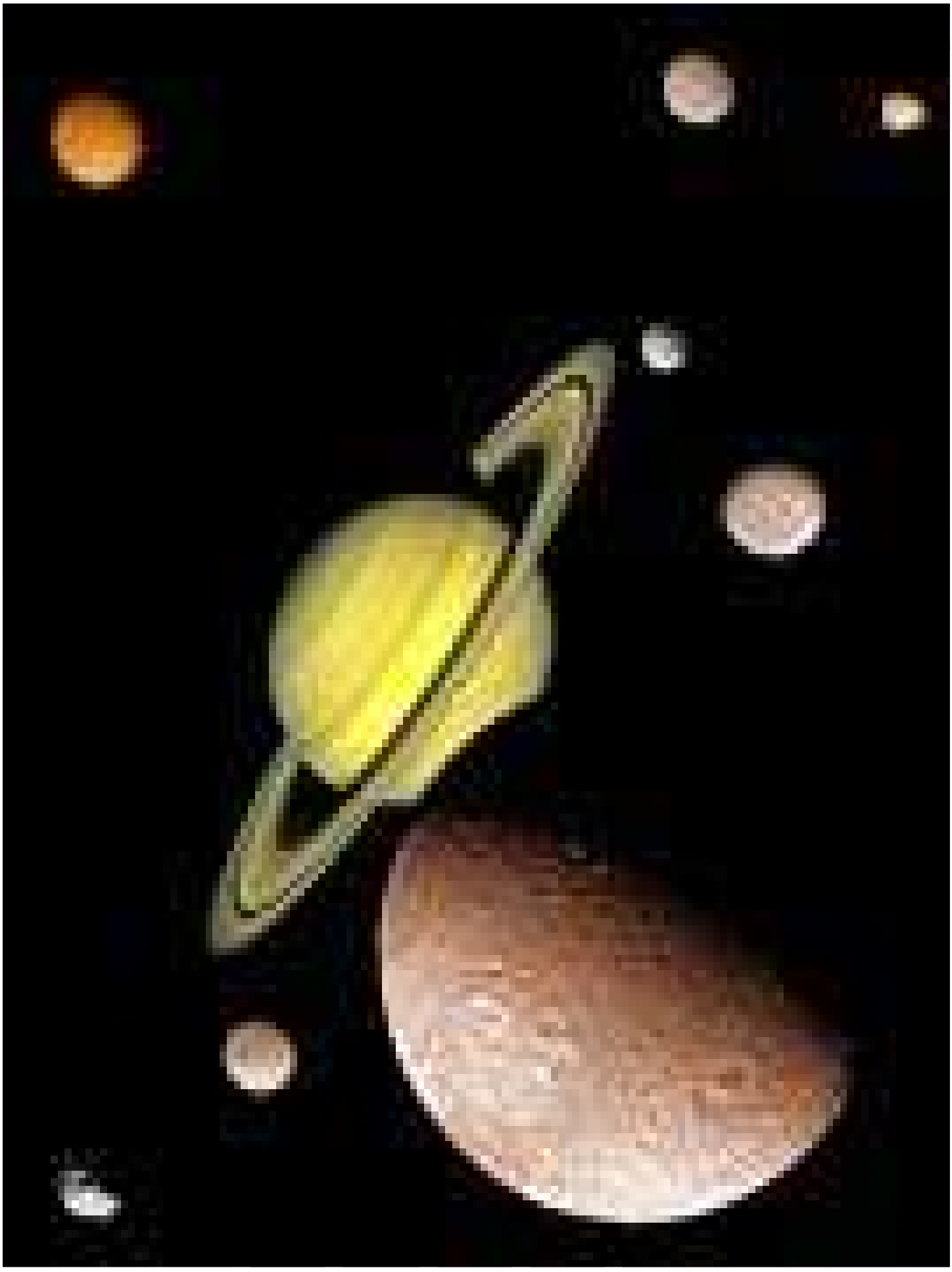
Progressziólassítás

- E vitamin
- ösztrogén
- NSAID, COX gátlás
- selegilin
- BAP ellenanyag
- APP antagonisták

- Neo-trofin
- propentofyllin
- cerebrolysin

- Memantin /Ebixa/ NMDA receptor gátlás, glutamat transzmisszió helyreállitás FDA regisztráció 2003

- AChEI + memantin, súlyos esetekben, (Farlow, 2003)



11/VI. táblázat **Delirium tremens kezelése – pszichés**

	Delirium tremensben adott gyógyszerek hatása			
	szedatív	anti-pszicho-tikus	anti-konvul-zív	vegetatív tünetek csökkenése
Benzodiazepinek (hosszú és rövid hatású)	+	–	+	+
Carbamazepin	+	–	+	+
Butirofenon	–	+	–	–
Tiaprid	+	+	–	–
Meprobamat	+	–	–	+
Chlomethiazol	+	+	+	+

A felsorolt gyógyszerekből választott terápiás protokoll szövődménymentes delirium tremensben

1. nap:
- 4 x 20-30 mg Chlordiazepoxid
- 2 x 1 Carbamazepin CR 200 mg
- 2-3 x 1 amp. Haloperidol (pszichomotoros nyugtalanság esetén)
- 3 x 1-2 ek. vagy infúzió Glycerin
- folyadék-, ionpótlás laboratóriumi ellenőrzéssel
- *B-vitamin-komplex (tiamin 200–250 mg, Polybé) inj.*

2. naptól:
- 2 x 1 Carbamazepin CR 200 mg
- az állapottól függően Chlordiazepoxid 3 x 20–30 mg
- glycerin fokozatosan csökkenő adagban
- folyadék-, ionpótlás laboratóriumi ellenőrzéssel

Egyéb biologiai de nem farmakoterapiak

- alvásmegvonás (depresszió, „kronobiologiai” modell)
- fényterapia (seasonal, atipusos depresszió)
- Pszichokirurgia, stereotaxias (th.rezistens OCD)
- ECT (th rezistens depresszió, kataton schizophrenia)

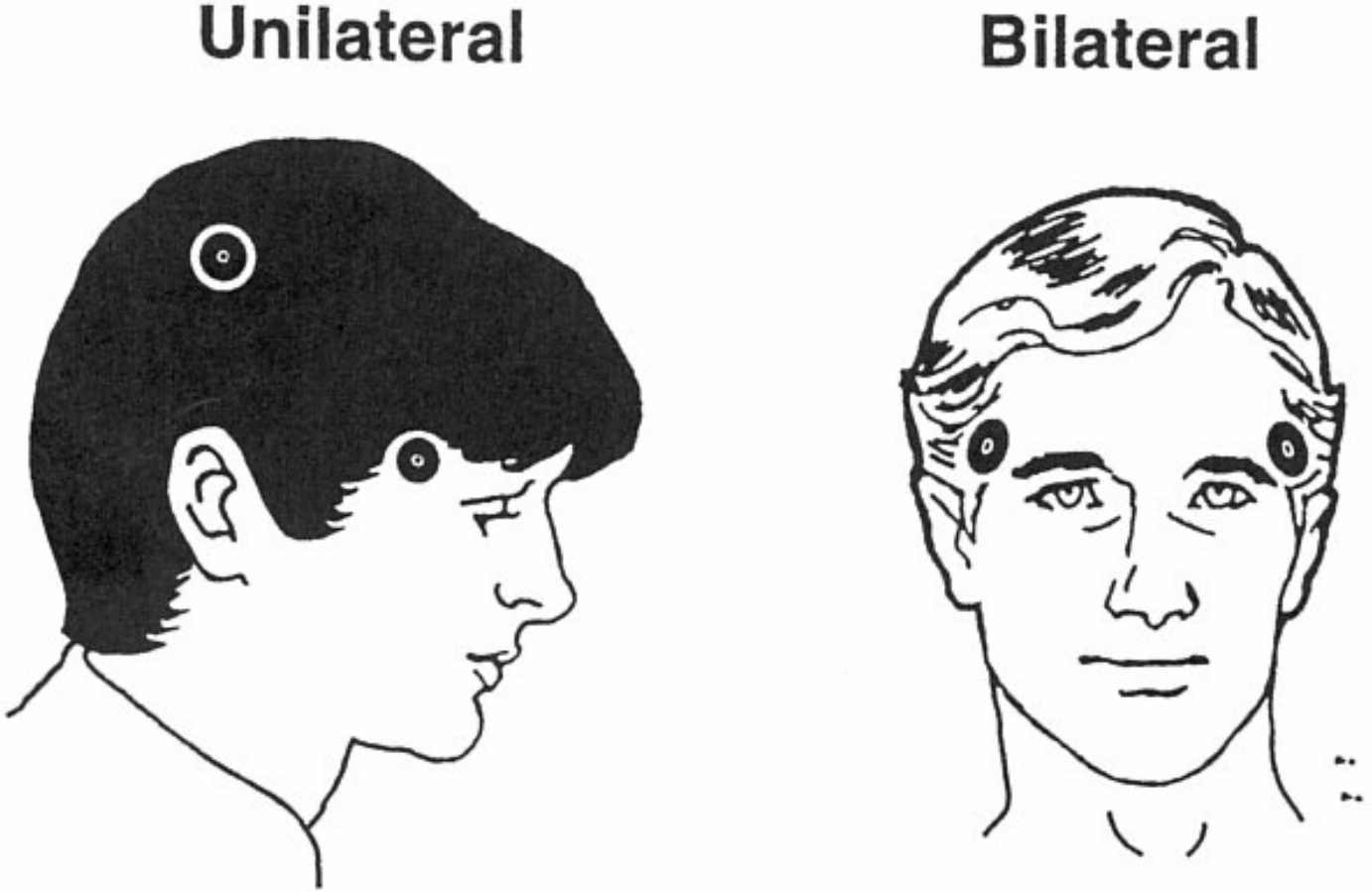


FIGURE 36.5–1

Types of electrode placements used with ECT—bilateral (*right*) and right unilateral nondominant (*left*). In the latter case, a wide centro-parietal-frontotemporal placement is depicted. (Courtesy of K. E. Isenberg, M.D., and C. F. Zuronski, M.D.)


Köszönöm a figyelmet!