

A szkizofrénia gyógyszeres kezelése

KOVÁCS GÁBOR

Honvédkórház, Budapest

A szkizofrénia az agy multikauzális, krónikusan zajló, egyes fázisaiban más-más tüneti konstellációval manifesztálódó megbetegedése. Három tünetegyüttes (pozitív, negatív, kognitív) aktuális fennállása határozza meg a terápiás beavatkozásokat, így a gyógyszeres kezelést is. A szkizofrénia terápiájában az antipszichotikumok alkalmazása nem nélkülözhető, az anxiolitikumok, antidepresszívumok, antiepileptikumok csak adjuváns szerek, átmeneti beállítással. Az eddigi vizsgálatok szerint a kognitív zavarok befolyásolása sikertelen, a negatív tüneteké pedig kevés eredménnyel járt. A pszichotikus állapot tüneti redukciója és annak hosszútávú prevenciója viszont jól megválasztott antipszichotikummal az esetek többségében lehetséges. Az antipszichotikumok jelentik tehát a szkizofrénia farmakoterápiájának alapját, ezért farmakológiai jellemzőik, klinikai hatékonyságuk ismerete nélkülözhetetlen a klinikum számára. A szokványos típusos-atípusos felosztásuk túlhaladottnak tűnik, hiszen nem csak a két csoport között vannak különbségek, hanem az egyes csoportokon belül is. Szkizofréniaiban a pozitív tünetekre kifejtett hatásukban egy-két szer kivételével szignifikáns különbség nem kimutatható, mellékhatásprofiljuk viszont lényegesen eltérhet. A farmakoterápia megválasztásakor tehát a betegség lefolyásának stádiuma, tüneti manifesztációja, a beteg szomatikus állapota, a komorbiditás mellett a választandó antipszichotikum farmakodinámiás és farmakokinetikai jellemzői meghatározóak lehetnek. Így a pszichotikus állapotban hatékonyabb lehet a dopamin receptorokhoz nagyobb affinitású szer, hosszútávú kezelés során az extrapiramidális rendszert kevésbé befolyásoló gyógyszer, negatív tünetek dominanciája esetén a második generációs antipszichotikumok jönnek szóba. A gyógyszerválasztás után a másik fontos lépés a dózis meghatározása, amit az egyén szomatikus konstellációjának ismerete határozna meg. Azaz a felszívódási viszonyok, a gyógyszer metabolizációjában szerepet játszó enzimek aktivitása, a vér-agy gát működése. Ezek hiányában a klinikus a farmakológiai ismereteinek birtokában a gyógyszerválasz pontos értékelésével tudja beállítani az optimális dózist. Gyógyszerváltás a hatékonyság elmaradása vagy mellékhatások fellépésekor indokolt, és kivitelezése során szintén a farmakológiai jellemzőket kell figyelembe venni. A szkizofrénia lezajlása során bekövetkezhetnek depresszív, szorongásos vagy akár agresszivitással járó állapotok, amelyek adjuváns szerek beállítását indokolhatják. A klinikus feladata ilyenkor kibővíti az előny/hátrány mérlegelésével. Természetesen a betegek kezelésében egyéni mérlegelés után szükséges lehet jól megválasztott pszichológiai intervenció vagy akár szocioterápia, amelyek azonban nem lehetnek sikeresek a jól beállított farmakoterápia nélkül. Nem elhanyagolható szempont a terápia során a betegek szubjektív állapotértékelése, a funkcionálásuk mértéke, amelyek szintén a gyógyszeres kezelés sikerén múlik. A rövid áttekintésben szerző a klinikus döntéseihez próbált segítséget nyújtani.

(Neuropsychopharmacol Hung 2011; 13(4): 239-247; doi: 10.5706/nph201112008)

Kulcsszavak: szkizofrénia, farmakoterápia, antipszichotikumok

A szkizofrénia terápiájának elsődleges célja a pszichotikus tünetek csökkentése, megszüntetése, illetve ismételt megjelenésük megakadályozása, mely gyógyszeres kezeléssel a leggyakrabban sikerrel elérhető. A negatív és kognitív tünetek kezelése már sokkal nehezebb, jelenlegi tudásunk szerint farmakológiai

beavatkozással csak csekély eredményt érhetünk el. A szkizofrén kórfolyamat során felszínre kerülő affektív és szorongásos tünetegyüttesek patogenetikája és terápiája vitatott.

A végső cél a pszichés egyensúly elérése és tartós fenntartása, a beteg megfelelő funkcionálásának biztosítása

(Kalman és Kalman, 2011), amelynek elérése jelenleg antipszichotikumokkal, indokolt esetben járulékos farmakológiai (antidepresszívum, anxiolitikum, antiepileptikum stb) terápiával, vagy nem farmakológiai biológiai terápiával kiegészítve lehetséges (Gazdag és Ungvari, 2011).

A gyógyszeres kezelés megválasztása, szükség esetén változtatása csak akkor lehet sikeres, ha a klinikus rendelkezik a gyakorlat számára elengedhetetlen farmakológiai ismeretekkel. A gyógyszerek farmakodinámiai, farmakokinetikai jellemzőinek, az egyén biológiai tulajdonságainak, a farmakon és a szervezet interakciójának felmérése, értékelése meghatározza az orvos döntését, ezáltal pedig a beteg állapotának alakulását. A klinikus részéről további feladat a folyamatos követés, a pszichés és szomatikus változások időben való felismerése, és szükség esetén a terápia változtatása. A továbbiakban elsősorban a szkizofrénia kezelésének alapját jelentő antipszichotikumok farmakológiai jellemzőit, majd az ezeken alapuló helyes klinikai alkalmazásukat ismertetjük.

A SZKIZOFRÉNYA KEZELÉSÉBEN ALKALMAZHATÓ FARMAKONOK

Antipszichotikumok

A pszichofarmakonok e csoportjába tartozó egyes szerek farmakológiailag jelentősen különböznek egymástól. A szakirodalomban szokás típusos (első generációs, FGA) és atípusos (második generációs, SGA) antipszichotikumokról beszélni, azonban ezt a felosztást megkérdőjelezzik a csoportokon belüli különbségek, illetve több, más-más csoporthoz tartozó szer hasonlósága. Így helyesebb farmakológiai tulajdonságaikat, klinikai hatásukat „csoporthoz” tartozásuktól függetlenül vizsgálni (Jindal és Keshavan, 2008). Minden antipszichotikum közös jellemzője a D2 receptor antagonizmus, amely nélkül antipszichotikus hatás nem képzelhető el (Kapur et al., 2005). A különbséget a dopamin receptorokhoz való affinitás, a többi transzmitter rendszerre kifejtett hatás jelenti. Racionális farmakoterápia, a hatékonyság növelése és a mellékhatások rizikójának csökkentése nem valószínűsíthető meg farmakológiai ismeretek nélkül.

Farmakodinámia

A farmakodinámia azt írja le, hogy a gyógyszer a célpontot (antipszichotikumok esetén az agy transzmitter rendszereiben a jelátadásban szerepet játszó receptorokat) elérve milyen hatást gyakorol a biológiai rendszerekre, ezáltal a klinikai állapotra. Szkizofrén-

niában többszörösen bizonyított a dopamin rendszer diszregulációja: pszichózisban a mezolimbikus túlműködés gátlása az elérendő, a negatív tünetekben szerepet játszó egyes agyi területeken pedig az alulműködés rendezése. Az antipszichotikumok mindegyike képes a D2 receptor gátlásával antipszichotikus hatás kifejtésére, azonban affinitásuk a dopamin receptorokhoz különböző, így nem azonos a pszichotikus tünetekre kifejtett hatásereőségük sem. Az aripiprazol azért különleges, mert parciális agonistaként a dopamin downregulációt mutató agyi területeken képes a dopaminrendszer aktivitását fokozni.

Fontos tényező az adott szer receptorprofilja, ami a dopamin receptoron túl a többi receptorhoz való kötődését és affinitását is leírja (1. táblázat). Ezzel magyarázható az egyes mellékhatások kialakulása is. A receptor - mellékhatás összefüggés az alábbiakban foglalható össze:

D2	(dopamin) mellékhatás: extrapiramidális (EPS), prolaktin emelkedés
Alfa1	(adrenerg) mellékhatás: hipotenzió, kardiovaszkuláris betegség
H1	(hisztamin) mellékhatás: szedáció, súlygyarapodás
M	(muszkarin) mellékhatás: diabetes, szájszárazság, látászavar, székrekedés, retenció, tachikardia

A szkizofréniaiban diagnosztizálható negatív és kognitív tünetek biológiai háttere nem tisztázott. Egyesek a dopamin diszregulációjával hozzák összefüggésbe, mások a szerotonin rendszernek tulajdonítanak jelentőséget, de egyes vizsgálatok a glutamát és a kolinerg rendszerek szerepét is felvetették (Keshavan et al., 2008). Az egyes antipszichotikumok affinitása ezekhez a receptorokhoz különböző, klinikai relevanciájuk azonban egyértelműen nem bizonyított.

A klinikus számára a dózis-hatás összefüggések ismerete is kulcsfontosságú. Egy adott dózis 70-80%-os D2 receptor telítettséget (occupancy) létrehozva az antipszichotikus hatás már kifejezett (Pani et al., 2007). Ekkor nincs értelme tovább emelni a dózist, mert a hatást már nem nagyon tudjuk fokozni, ugyanakkor a többi receptor is telítődik, megjelennek a mellékhatások. Például haloperidol esetén 2-4 mg-os, risperidon esetén 4-6 mg-os dózis elegendő az antipszichotikus hatás eléréséhez, EPS tünetek jelentkezése nélkül. Más megközelítésben: egy szernek egy dózistartományban antipszichotikus hatása még nincs vagy minimális, ellenben mellékhatás már jelentkezhet (például szedáció a quetiapin alacsonyabb dóziséknél).

1. táblázat Az egyes antipszichotikumok receptor affinitása

	erős	közepes	gyenge
D2	ami, ari, flup, flu, hal, pal, ris, ser, zip	ola	clo, que
5-HT1A	ari, zip	clo, flu, ola, que, ris, ser, zip	ami
5-HT2A	ari, clo, flup, ola, pal, ris, ser, zip	que, flu	ami, hal
5-HT2C	clo, ola, ser, zip	ari, ris	ami, que, flu, hal
H1	clo, ola, ris, zip	ari, que, flu	ami, flup, pal, ser, hal
M	clo, ola	que	ami, ari, flu, hal, ris, ser, zip
Alfa1	clo, flup, ris, que, ser, ola	flu, hal, ari, pal, zip	ami

*ami: amisulprid, ari: aripiprazol, clo: clozapin, flup: flupenthixol, flu: fluphenazin, hal: haloperidol, ola: olanzapin, que: quetiapin, ris: risperidon, ser: sertindol, zip: ziprasidon

2. táblázat Az egyes antipszichotikumok mellékhatást okozó potenciálja

Mellékhatás	Előfordulás	Gyakori	Közepes	Ritka
Szedáció		ola, clo	flu, flup, que	ami, ari, hal, ris, ser
Antikolinerg hatás		clo, ola	ami, flu	ari, flup, hal, que, risp, ser
Hipotenzió		clo, que, ris, ser	ami, flu, pal	ari, flup, hal, ola,
QTc megnyúlás		ser	ami	ari, clo, hal, ola, pal, que, ris
Súlygyarapodás		clo, ola	que	ami, ari, hal, ris, ser
Hiperglikémia, diszlipidémia		clo, ola	que	ami, ari, hal, pal, ris, ser
Hiperprolaktinémia		ami, ris	hal, ola	ari, clo, pal, que, ser
EPS		ami, ari, flu, hal, pal, ris,	ola, ser	clo, flup, que, zuc

*ami: amisulprid, ari: aripiprazol, clo: clozapin, flup: flupenthixol, flu: fluphenazin, hal: haloperidol, ola: olanzapin, pal: paliperidon, que: quetiapin, ris: risperidon, ser: sertindol, zip: ziprasidon, zuc: zuclophethixol

Farmakokinetika

A gyógyszerek – így az antipszichotikumok is – a szervezetbe kerüléstől a célpontig eljutva jelentős kvalitatív és kvantitatív átalakuláson mennek át. A felszívódás, a májban való metabolizáció, a plazmafehérjékhez való kötődés, a vér-agy gáton történő átjutás befolyásolja a beadott dózishoz viszonyított kínálatot a célhelyen, esetünkben az agyi receptorokon, ami nagyban befolyásolja a szer hatékonyságát. A sikeres terápiához ismernünk kéne a beteg felszívódási viszonyait, adott dózis mellett a gyógyszer plazmaszintjét, a májban metabolizáló cytochromP450 és UGT (uridin-5-difoszfát glükuronil transzferáz) enzimrendszerek aktivitását, a vér-agy gát (P-glikoprotein transzporter enzim) (Linnet és Ejsing, 2008) működését. Nagyban

megkönnyítené a klinikus helyzetét az egyén géntérképe, amely leírná az enzimeket expresszáló gének „állapotát”, azaz például tudnánk, hogy az egyén gyors vagy lassú metabolizáló. A farmakogenetika haladása, a biokémiai vizsgálatok eredményei már ma is befolyásolják klinikai döntéseinket, a plazmaszintek és az egyén CYP450 enzimjeinek aktivitása viszont még nem mérhető rutinszerűen (Bishop és Chae, 2010). Tudjuk azonban, hogy az egyes antipszichotikumok mely citokróm P450 enzimen metabolizálódnak (3. táblázat), egy enzimnek melyik gyógyszer a szubsztrátja, induktora, inhibitora. Ismeretük fontos gyógyszerválasztás, gyógyszerelváltás, komedikáció esetén, támpontot nyújtanak az optimális hatás elérésében, a mellékhatások és interakciók elkerülésében (Fleeman et al., 2011).

A farmakokinetikai jellemzők egyéniek, tehát egy-egy szer hatékonysága, mellékhatás-potenciálja individuális különbségeket mutat.

Egyéb pszichofarmakonok

A szkizofrénia lefolyása során affektív és szorongásos tünetek, tünetegyüttesek manifesztálódhatnak. Az eddigi klinikai és biológiai vizsgálatok nem bizonyították, hogy magának a kórfolyamatnak részeként, „komorbid” állapotként, esetleg mellékhatásként alakulnak ki. A klinikai kép alapján antidepresszívum, illetve anxiolitikum beállítása válhat szükségessé, melyek farmakológiájának ismertetésére terjedelmi okokból nincs lehetőség, de az interakciók rizikója nem elhanyagolható.

Az időszakosan vagy permanensen jelentkező impulzivitás, agresszivitás kontrollálására beállított antiepileptikumok hatásai rendkívül heterogének. Farmakodinámiai szempontból az agyi transzmitter rendszereket (szerotonin, noradrenerg, GABA, glutamát) mindenképpen befolyásolják, így nem mentesek a mellékhatásoktól, interakcióktól. Ismernünk kell farmakokinetikájukat, hiszen például a leggyakrabban beállított karbamazepin enzimindukció révén csökkenti a legtöbb antipszichotikum plazmaszintjét, ezáltal hatékonyságát.

A SZKIZOFRÉNIA GYÓGYSZERES KEZELÉSE A GYAKORLATBAN

Egy beteg terápiás stratégiájának kidolgozása során több kérdésre kell választ adnunk. Mikor érdemes beavatkozni? Mit akarunk kezelni? A beteget és betegségét mint egységet, vagy tüneteket, tünetegyütteseket? Milyen szinten (biológiai/pszichológiai) avatkozunk be? Milyen gyógyszert választunk? Mikor és milyen módon kell taktikát változtatnunk, gyógyszert váltanunk, dózist emelnünk vagy csökkentenünk? Mit várunk a kezeléstől? Alapvető kérdések, amelyek számos más tényezővel együtt mérlegelést, majd döntést igényelnek.

A továbbiakban részletesebben a gyógyszerválasztás szempontjaival foglalkozunk, majd a szkizofrénia lefolyása és az alkalmazott farmakoterápia közötti összefüggésekkel.

A gyógyszerválasztás szempontjai

Mivel specifikus terápiás prediktív marker jelenleg még nem áll rendelkezésünkre, a pszichiátriai betegségek, így a szkizofrénia farmakoterápiájának,

elsősorban az antipszichotikus medikációnak a megválasztásakor is több tényező segítheti döntésünket (Correll, 2010; Kane és Correll, 2010):

- a beteg/betegség vonatkozásában
 - o a tüneti kép jellege és súlyossága, a kórfolyamat lefolyása és aktuális stádiuma
 - o pszichiátriai, szomatikus komorbiditás
 - o motiváció, együttműködés
 - o szociális környezet segítő, támogató hatása
 - o életkor
- a gyógyszeres terápia vonatkozásában:
 - o hatékonyság, hatásosság
 - o tolerálhatóság, mellékhatásprofil
 - o farmakokinetikai jellemzők
 - o egyéb gyógyszerelés, potenciális interakciók
 - o monitorozási szükséglet

Farmakoterápiás lehetőségek a szkizofrénia lefolyása során

A szkizofrénia az agy progresszív, krónikus, heterogén manifesztációjú megbetegedése, amelynek lefolyása során jelentkezik prodroma, valamint tartós állapotok, melyek visszatérő akut pszichotikus, valamint negatív tünetek dominanciájával, több esetben perzisztens pozitív tünetekkel jellemezhetők. A következőkben a kórlefordulás egyes fázisai során választandó legfontosabb farmakoterápiás lehetőségeket ismertetjük.

Prodroma

A készülő DSM-V-ben valószínűleg „ultra high risk disorder”-nek nevezett szakaszban nem specifikus tüneti manifesztációk jellemzők, amelyek csak jelezhetik a szkizofrénia esetleges kialakulását (Rethelyi, 2011). A morfológiai és fiziológiai vizsgálatok sem nyújtanak biztos támpontot, így kérdéses, indokolt-e és ha igen, milyen farmakoterápiás beavatkozás (Weiser, 2011). Antipszichotikumok alkalmazhatósága egyelőre nem bizonyított, egyes vélemények szerint az agy plaszticitását javító farmakonoké a jövő.

Akut pszichotikus állapotok

Az akut pszichotikus állapotok hallucinációkkal, élményzavarokkal, a gondolkodás patológiájával, a tudat alterációjával jellemezhetőek, és mielőbbi farmakoterápiás (antipszichotikus) intervenciót igényelnek, mivel ezeket a tüneteket, tünetegyütteseket más beavatkozás – kivéve ECT – nem szünteti meg.

Sürgősségi terápiára akkor van szükség, ha kóros magatartási megnyilvánulással alakul ki veszélyeztető állapot. Ilyenkor intravénás (haloperidol) vagy

3. táblázat Antipszichotikumok CYP450 enzimrendszer általi metabolizációja

Gyógyszer	Metabolizáló enzimek				
amisulprid	NA				
aripirazol				CYP2D6	CYP3A4/5
clozapin	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
haloperidol	CYP1A2			CYP2D6	CYP3A4/5
fluphenazin				CYP2D6	
flupentixol	NA				
olanzapin	CYP1A2			CYP2D6	
paliperidone				CYP2D6	CYP3A4/5
quetiapin				CYP2D6	CYP3A4/5
risperidon				CYP2D6	CYP3A4/5
sertindol				CYP2D6	
ziprasidon	CYP1A2				CYP3A4/5
zuclopenthixol				CYP2D6	

*a vastagon szedett az elsődleges metabolizáló enzim

intramuszkuláris antipszichotikum alkalmazható. A választást a beteg és a környezet biztonsága érdekében minden tényezőt (időfaktor, szomatikus és farmakológiai jellemzők, stb) figyelembe vevő gyors mérlegelés kell, hogy megelőzze. Tekintettel arra, hogy az akutan kialakuló agitált, agresszív, esetleg violens állapot hátterében a dopamin és a GABAerg rendszer egyensúlyának felborulását feltételezzük, komedikációként az antipszichotikummal párhuzamosan parenterális benzodiazepin adandó (olanzapine mellett kontraindikált!).

Az akut szakaszt jellemző pszichotikus tüneteket bizonyítottan a dopamin rendszer túlműködése eredményezi, így antipszichotikum adása minden esetben kötelező. Azoknak az antipszichotikumoknak a beállítása ésszerűbb, amelyeknek a D2 receptorhoz erősebb, a többi receptorhoz viszont gyengébb az affinitása, mivel a terápiás dózis viszonylag gyors elérése mellett a más receptorokhoz köthető mellékhatások elkerülhetők (1-2. táblázat). A klinikai hatékonysági vizsgálatok (placebo kontrollált, head to head) alapján az antipszichotikumok között nem lehet egyértelmű sorrendet felállítani, tehát elméletileg bármelyikük választható, azonban a klinikus feladata, hogy megfelelően mérlegelje az individuális különbségeket (Leucht et al., 2009).

Az első epizód értékelése és kezelése is felvet kérdéseket. A diagnosztika bizonytalan: tekinthetjük-e az első pszichotikus állapotot a szkizofrénia manifesztációjának, vagy nagy bizonyossággal csak retrospektíve, a második epizód után tehetjük meg ezt? Kezelésére támpontot az EUFEST vizsgálat nyújt, amely szerint az új antipszichotikumok hatásosabbnak bizonyultak (Boter et al., 2009). Konszenzus abban van, hogy a farmakoterápiát egy évig folytatni kell.

Kérdés, hogy a gyakorlatban mennyi időt kell várni egy antipszichotikum hatékonyságának megállapításához. A tapasztalatok szerint megfelelő dózisban adva körülbelül 4 hét, egyes vizsgálatok szerint a korai válasz (1 hét) már prediktív értékű lehet (Kinon et al., 2010). Tekintettel arra, hogy a hatás késleltetetten jelentkezik, átmenetileg benzodiazepin beállítása is indokolt lehet.

Akut szakaszban a beteg állapotát jelentősen befolyásoló mellékhatás esetén egyértelmű, hogy gyógyszerrel kell váltani. Ilyen lehet a súlyos akut extrapiramidális tünet, a laborral bizonyított cukorháztartási zavar, vagy például az EKG-n a határértéket meghaladó QTc megnyúlás. Enyhébb adverz tünetek jelentkezésekor már lehetőség van mérlegelésre: az egyik serpenyőbe például az akatízia, kisebb EPS, kelleténél fokozottabb szedáció stb., míg a másikba a patológia

javulása kerül. Ha az utóbbi kifejezett, akkor az első lépés a dózis csökkentése vagy „antidotum” beállítása (propranolol, procyclidin). Csak ezek sikertelensége esetén következhet gyógyszerváltás, amikor az 1. és 2. táblázat adatait áttekintve más mellékhatásprofilal rendelkező szert választunk.

Kérdés, hogy az akut szak lezajlását követően ugyanazzal a szerrel folytatjuk-e a kezelést, vagy esetleg váltunk. Elsősorban a klinikai állapotot kell figyelembe venni: ha a beteg tünetmentes, az akut szakban például haloperidolt kapott és nem jelentkeztek mellékhatások, vajon érdemes-e váltani. A váltás mellett és ellen is szólnak érvek: a klasszikus szerek nem javítják, sőt, egyesek szerint rontják is a negatív tüneteket, ugyanakkor más vizsgálatok szerint alacsony dózisban, az antipszichotikus hatékonyság határán kissé javítják is azokat. Az új szerek különböző mértékben, de pozitívan befolyásolják a negatív tüneteket. Döntésünket természetesen egyéb szempontok is meghatározzák, elsősorban a beteg funkcionálása az adott gyógyszer mellett.

Hosszútávú kezelés

Az ismételt, pszichotikus tünetekkel jelentkező dekompenzációk, a negatív tünetek perzisztálása már a szkizofrénia fennállását bizonyítják, és lényegében élethosszig tartó gyógyszeres kezelést indikálnak, melynek célja az újabb pszichózisok megelőzése, a negatív és kognitív tünetek javítása. A „real world” vizsgálatok – CATIE, CUtLESS (Naber és Lambert, 2009) nem mutatták egyik szer szignifikáns előnyét sem a hatásosságra vonatkozóan, bár az amerikai CATIE vizsgálatban az olanzapint szedők között kevesebb volt a visszaesés, az első epizódos betegeknél pedig az új szerek mutatkoztak előnyösebbnek.

A ténylegesen hosszú távú, évtizedekre tervezett kezelés során, negatív tünetek dominanciája, kognitív tünetek tartós fennállása és a tardív diszkinézia potenciális veszélye miatt inkább az újabb szerek preferálandók (Fumagalli et al., 2009; Miller et al., 2005), amelyek természetesen a pszichózis profilaxisban is hatékonyak.

Külön kérdés a depot készítmények adása, melynek előnyeit és hátrányait, a farmakológiai vonatkozásokat gondosan mérlegelni kell (Möller, 2010). Előny, hogy a betegnek kényelmesebb, jobb lehet az együttműködése, rendszeres a kontrollja, illetve hogy az állandó plazmaszint folyamatos és egyenletes kínálatot biztosít a receptorok, legfőképpen a D2 receptor számára. Hátrány lehet azonban, ha beadása után akár egy héten belül súlyos mellékhatás jelentkezik, hiszen nem hagyható el azonnal. Problémát jelenthet

az akut terápia megválasztása gyors visszaesés esetén. Ilyenkor is a gyógyszerek farmakokinetikáját és farmakodinamikáját kell figyelembe venni a döntéskor.

Terápiarezisztencia csak a hosszabb távú kezelés alatt derülhet ki. Meghatározása nem egyértelmű, de a gyakorlatban akkor állapíthatjuk meg, ha a pszichotikus tünetek rövid időn belül újra jelentkeznek vagy perzisztálnak, a beteg funkcionálása romlik annak ellenére, hogy már minimum kétszer történt gyógyszerváltás, és a diagnózisrevízió megerősíti eredeti véleményünket. Ekkor két lehetőség kínálkozik. Az egyik a váltás clozapinra, amelynek hatásosságát számos vizsgálat bizonyította. A másik az antipszichotikumok kombinálása.

A KLINIKUMBAN GYAKRAN FELMERÜLŐ TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Minél több antipszichotikum áll rendelkezésünkre, annál több terápiás kérdést kell megválaszolni. Itt két, a jövőben is megoldandó kérdést emelünk ki: az antipszichotikumváltást és a polifarmáciát.

Antipszichotikumváltás

A klinikus akkor dönt antipszichotikumváltásról, ha az eredeti szer

- nem hatékony/hatásos
- mellékhatásokat okozott
- helyett depot beállítására kerül sor
- elhagyása egyéb ok miatt történik
- mellett gyors visszaesés következik be.

A hatékonyság kifejezést egyrészt gyógyszervizsgálati szituációban használjuk, másrészt a mindennapos gyakorlatban, amikor az adott pszichopatológia változását követjük. Klinikai szempontból akkor nem hatékony egy szer, ha a beteg az első hét végére nem mutatja a javulás korai jeleit (non-response), majd 3-4 hét múlva is gyakorlatilag változatlan a tüneti kép. A hatásosság azt fejezi ki, hogy a valós életben, valós körülmények között tartósabban követve a pszichopatológiai javulás mellett a beteg funkcionálásában is lényeges változás következik be. A hatás elmaradása esetén az első lépés a dózis emelése, ha ez sikertelen, akkor kell gyógyszert váltani.

Mellékhatás jelentkezése esetén annak jellege, súlyossága, valamint a szer hatásosságának mérlegelése után dönt a klinikus a további terápiairól. A biológiai háttérre, valamint az akut szakban előforduló adverz reakciókra az előzőekben utaltunk,

itt két olyan mellékhatást említünk, amely a gyakorlott klinikust is dilemma elé állíthatja. Az egyik a metabolikus szindróma (súlygyarapodás, hipertónia, diszlipidémia, cukorháztartási zavar), amely hosszútávon komoly kardiovaszkuláris szövődményekhez vezethet. A dilemma: dietetikai megszorítások és életmódváltoztatás az eredeti szer meghagyása mellett vagy gyógyszerváltás. Az utóbbi mellett szól, hogy az egyik legutóbbi vizsgálat szerint a metabolikus szindróma a szer közvetlen centrális hatásának eredménye (Martins et al., 2010), ezért kérdéses, hogy „perifériás” beavatkozásokkal ellensúlyozhatók-e a szomatikus tünetek. Lehetőségünk van viszont váltani olyan antipszichotikumokra, amelyek nem okoznak metabolikus zavarokat (1. és 2. táblázat).

A másik döntési dilemmát okozó mellékhatás a prolaktinszint emelkedése, amelyet a tuberoinfundibuláris dopaminpálya gátlása okoz, és ami korai és késői szakban egyaránt jelentkezhet. Amennyiben kifejezett tünetekkel jár (elhúzódo menstruációs zavar, férfiaknál gynecomastia), a gyógyszerváltás a helyes lépés. Ha korai klinikai tünettel nem jár, akkor sem zárható ki a későbbiekben például csonttrikulás kialakulása. Rendelkezésre állnak viszont olyan szerek, amelyek gyakorlatilag nem okoznak ilyen mellékhatást (1. és 2. táblázat).

A depot-ra való átállást már korábbiakban említettük, a beteggel történő egyeztetés nélkülözhetetlen.

A visszaesés akkor indokolja a gyógyszerváltást, ha a dóziszemelés nem járt eredménnyel, vagy annak során mellékhatások is jelentkeztek.

A gyógyszerváltás kivitelezésére több módszer, technika lehetséges, de mindig az eredeti és a beállítandó szer farmakológiai tulajdonságai és farmakokinetikai jellemzői döntik el a végrehajtás módját, minden esetben a klinikai állapot szoros követése szükséges (Tsutsumi et al., 2011). A keresztittrálás alatt az esetleges feszültség, szorongás kivédésére időlegesen benzodiazepin adható, majd az állapot stabilizálódása esetén elhagyandó.

Polifarmácia

Antipszichotikumok kombinálása akkor lehet indokolt, ha korábban már két-három szerre (terápiás dózisban, megfelelő ideig adva) a beteg nem reagált, és clozapin nem jön szóba. Nincs bizonyítékunk arra, hogy két szer hatásosabb lenne, így szakértői panel ajánlására vagyunk utalva (Goodwin et al., 2009). Amennyiben antipszichotikumok kombinálása mellett döntünk, farmakológiai jellemzők alapján két olyan szer választása tűnik racionálisnak, amelyek

receptoraffinitása különbözik, mivel így a mellékhatások megjelenésének rizikóját csökkentjük, esetleg szélesebb hatásspektrumot sikerül elérni.

A szkizofrénia lefolyása során diagnosztikai problémát jelentő depresszív jellegű állapot kialakulásával is számolnunk kell. Ilyenkor két lehetőség közül választhatunk: gyógyszerváltás olyan antipszichotikumra, amelynek bizonyított az antidepresszív hatása, vagy antidepresszívum beállítása. Utóbbi hatékonysága nem bizonyított, számolni kell a pszichózis exacerbációjával, illetve a gyógyszerinterakciókkal.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény nem törekedhetett a szkizofrénia gyógyszeres kezelésének átfogó ismertetésére. Nem egy újabb guideline megalkotása volt a cél, hanem a szkizofrénia terápiájának alapját jelentő antipszichotikumok farmakodinámiai és farmakokinetikai jellemzőinek rövid áttekintése, valamint a gyógyszerek racionális alkalmazhatóságának érintőleges bemutatása. A szerző szándéka a közleményben foglaltakkal a klinikus jövőbeli döntéseinek elősegítése, nem pedig helyettesítése. A korlátozott terjedelem nem engedte meg több, a mindennapi gyakorlat során felmerülő kérdés érintését, azonban talán sikerült olyan alapvető ismeretek átadása, amelyek tájékoztatósi pontot jelenthetnek a klinikus számára. A legfontosabb üzenet, hogy a szkizofrén beteg pszichés és szomatikus állapotának felmérése után, az individuálisan megválasztott gyógyszerelés a követendő stratégia (Leucht et al., 2009).

Levelezési cím: Dr Kovács Gábor, Honvédkórház, Pszichiátriai osztály, 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44.
e-mail: col.kovacs@gmail.com

IRODALOM

1. Bishop, J. R., Chae, S. (2010) Should you order genetic testing to identify how patients metabolize antipsychotics? *Curr Psychiatr*, 9:32-35.
2. Boter, H., Peuskens, J., Libiger, J., Fleischhacker, W. W., Davidson, M., Galderisi, S., Kahn, R. S. (2009) Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res*, 115:97-103.
3. Correll, C. U. (2010) From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*, 25 Suppl 2:S12-21.
4. Fleeman, N., Dundar, Y., Dickson, R., Jorgensen, A., Pushpakom, S., McLeod, C., Pirmohamed, M., Walley, T. (2011) Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults

- with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*, 11:1-14.
5. Fumagalli, F., Frasca, A., Racagni, G., Riva, M. A. (2009) Cognitive effects of second-generation antipsychotics: current insights into neurochemical mechanisms. *CNS Drugs*, 23:603-14.
 6. Gazdag, G., Ungvari, G. S. (2011) Non-pharmacological biological therapies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:233-238.
 7. Goodwin, G., Fleischacker, W., Arango, C., Baumann, P., Davidson, M., de Hert, M., Falkai, P., Kapur, S., Leucht, S., Licht, R., Naber, D., O'Keane, V., Papakostas, G., Vieta, E., Zohar, J. (2009) Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19:520-32.
 8. Jindal, R. D., Keshavan, M. S. (2008) Classifying antipsychotic agents: need for new terminology. *CNS Drugs*, 22:1047-59.
 9. Kalman, J., Kalman, S. (2011) The conceptual re-evaluation of therapeutic success in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:249-256.
 10. Kane, J. M., Correll, C. U. (2010) Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12:345-57.
 11. Kapur, S., Mizrahi, R., Li, M. (2005) From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*, 79:59-68.
 12. Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., Nasrallah, H. A. (2008) Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res*, 106:89-107.
 13. Kinon, B. J., Chen, L., Ascher-Svanum, H., Stauffer, V. L., Kollack-Walker, S., Zhou, W., Kapur, S., Kane, J. M. (2010) Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35:581-90.
 14. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., Davis, J. M. (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373:31-41.
 15. Linnet, K., Ejsing, T. B. (2008) A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18:157-69.
 16. Martins, P. J., Haas, M., Obici, S. (2010) Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 59:2418-25.
 17. Miller, D. D., McEvoy, J. P., Davis, S. M., Caroff, S. N., Saltz, B. L., Chakos, M. H., Swartz, M. S., Keefe, R. S., Rosenheck, R. A., Stroup, T. S., Lieberman, J. A. (2005) Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*, 80:33-43.
 18. Möller, H. J. (2010) Long-term pharmacotherapy of schizophrenic patients: Achievements, unsolved needs and future perspectives with special focus on long-acting injectable second generation antipsychotics. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 4:13-21.
 19. Naber, D., Lambert, M. (2009) The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*, 23:649-59.
 20. Pani, L., Pira, L., Marchese, G. (2007) Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*, 22:267-75.
 21. Rethelyi, J. (2011) From Bleuler to DSM-V: Diagnosing schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:193-203.
 22. Tsutsumi, C., Uchida, H., Suzuki, T., Watanabe, K., Takeuchi, H., Nakajima, S., Kimura, Y., Tsutsumi, Y., Ishii, K., Imasaka, Y., Kapur, S. (2011) The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice--a longitudinal perspective. *Schizophr Res*, 130:40-6.
 23. Weiser, M. (2011) Early intervention for schizophrenia: the risk-benefit ratio of antipsychotic treatment in the prodromal phase. *Am J Psychiatry*, 168:761-3.

Pharmacotherapy of schizophrenia

Schizophrenia is a disorder of the brain with multicausality, chronicity, and various symptom manifestations within its course. The therapeutic interventions are determined by the actual psychiatric condition characterized by the three main syndromes (positive, negative and cognitive symptoms). Antipsychotics are essential drugs in the therapy of schizophrenia and anxiolytics, antidepressants, antiepileptics are only adjuvants with temporary use. The previous studies show no results in the therapy of the cognitive symptoms, and the new antipsychotics improve the negative symptoms moderately. The reduction and prevention of positive symptoms is practicable with the established selection of antipsychotics. The antipsychotics are the basis therapy of schizophrenia so the knowledge of their pharmacology and clinical effects are essential for the clinicians. The typical-atypical classification is an outworn concept because there are pharmacological differences not only between the two groups but within the groups too. There are no significant differences among the antipsychotics with respect to efficiency but their side effect profiles are very different. The choice of a drug is influenced by the actual psychic and somatic conditions, comorbidity on one hand, and on the other hand by the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of the drugs. For example an antipsychotic with high affinity to dopamine receptors would be the good choice to eliminate the psychotic syndrome, but another one with low risk to cause extrapyramidal side effects would be the right choice for long term therapy. The next important question is the adjustment of the dose which is determined by the patient's somatic conditions and pharmacological factors, such as absorption, activity of metabolizing enzymes, function of the blood-brain barrier. In the lack of this property the clinicians can optimize the dose only with the evaluation of the clinical response. The switch of a drug is required if it is ineffective or causes side effects. In these cases the clinicians have to be familiar with the pharmacological features of the two drugs and the condition of the patient. In the course of schizophrenia you can experience depressive, anxious, aggressive states that can be treated with adjuvants, but the risk/benefit ratio of these therapies should be considered. In addition to the drug administration the patients need psychological intervention and/or social therapy, however that cannot work without effectively tailored pharmacotherapy. Important viewpoints are the patient's well-being and the level of his functionality, that also depends on the right drug therapy. The aim of the author was to help the clinicians in their decision making.

Keywords: schizophrenia, pharmacotherapy, antipsychotics