

# Folyóiratreferátumok

## Az obszesszív-kompulzív zavar gyógyszeres terápiája

*Drug Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder; Seher A. Khan, PhD; US Pharm. (2023) 48(5):8-12.*

Az obszesszív-kompulzív zavar (OCD) a mindennapi működést súlyosan megnehezítő neuropszichiátriai állapot, mely a világ népességének 1-2%-át érinti. Ahogy a neve is jelzi, egyrészt nyomasztó, tolokodó, obszesszív gondolatok (pl. félelem a károkozástól, rend iránti túlzott igény, kétely érzése) jellemzik, melyek általában elkerülő magatartást eredményeznek, másrészt ehhez társulhatnak olyan kompulzív rituálék (pl. túlzott kézmosás, rendszerezés), amik az obszessziókból eredő szorongás oldását szolgálják. Ezek a cselekvések általában napi több mint egy órát vesznek igénybe, így jelentős mentális feszültséggel járnak. Számos esetben komorbid pszichiátriai betegségek (pl. depresszió, evészavar) is jelen vannak, amik nehezítik a diagnózist és a kezelést.

Az OCD pontos oka nem ismert, de úgy vélik, hogy az esetek 40-60%-ában örökletes. Leírták egyes agyterületek és kognitív funkciók (pl. végrehajtó funkciók) működészavarát, illetve a szerotonin-, dopamin-, és glutamátútvonalak diszfunkcióját.

Megfelelő kezeléssel a tünetek enyhíthetőek, remiszióban tarthatók. Az erre irányuló vizsgálatok során a klinikai válasz megítélésében a Yale-Brown Obszesszív-Kompulzív Skála (Y-BOCS) nyújt segítséget, ahol a pontszám 25-35%-os javulása jelzi a kielégítő klinikai választ. A terápia hatékonyságát több tényező, például a betegség súlyossága, kezdetének ideje, nem megfelelő diagnózis és terápia, compliance problémák, komorbid állapotok befolyásolják. Ebben a cikkben az OCD lehetséges gyógyszeres terápiás megoldásaira összpontosítunk, kiemelt figyelemmel a terápiarezisztens esetek augmentációs lehetőségeire, azonban érdemes megemlíteni, hogy a farmakonok mellett párhuzamosan alkalmazható, nem-gyógyszeres kezelési módszerek (pl. kognitív viselkedésterápia) is rendelkezésre állnak.

Jelenleg a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI) és egy triciklikus antidepresszívum (TCA), a klomipramin alkotják az OCD farmakoterápiájának bázisát. Az SSRI-k szelektíven gátolják a neuronális szerotonintranszportert (SERT), ami elhúzódo szerotonerg neurotranszmissziót eredményez. Ezzel szemben a TCA-k a SERT gátlásán kívül a noradrenalin felvételét, muszkarinos kolinerg receptorokat, alfa-1 adrenerg receptorokat, H1 receptorokat, feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornákat is blokkolnak, ezáltal mel-

lékhatásaikat is több ponton fejtik ki, így okozhatnak többek közt szájszárazságot, szedációt, ortosztatis hipotenziót, ritmuszavart. Több metaanalízis eredményét figyelembe véve elmondható, hogy az SSRI-k az OCD tüneteinek kezelésében hatékonyabbak a placebo-nál, és az egyes SSRI-k hatékonysága közt nincs jelentős különbség, amennyiben a páciens reagál rá. A klomipramin hatékonyságát tekintve nem marad el az SSRI-ktől, viszont kedvezőtlen mellékhatásprofilja miatt csak második vonalbeli szerként ajánlják az SSRI-re nem reagáló betegeknek.

Az antidepresszívum-monoterápiára nem reagáló esetekben lehetőség van antipszichotikummal történő augmentációra. Egy 14 randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot bevonó metaanalízis alapján az SSRI-k risperidonnal, aripiprazollal vagy haloperidollal történő augmentációja jobb hatást fejt ki a placebohoz képest az obszesszív és kompulzív tünetek tekintetében. Meg kell azonban jegyezni, hogy az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) erre a célra történő felhasználásukat nem hagyta jóvá.

Több mint két évtizede nem fejlesztettek ki új hatóanyagot az OCD kezelésére. Mivel jelenleg úgy gondolják, hogy a szerotonin mellett más útvonalak (pl. dopamin) is szerepet játszanak az OCD patomechanizmusában, különböző terápiás kategóriákba tartozó szereket vizsgáltak annak érdekében, hogy értékelni tudják, mennyire alkalmasak kiegészítő terápiára. A következőkben ezeket a kategóriákat foglaljuk össze röviden.

### Antidepresszívumok

A szerotonin-noradrenalin visszavétel gátló (SNRI) venlafaxin (300 mg/nap) és az SSRI paroxetin (60 mg/nap) összehasonlításakor azt találták, hogy nincs szignifikáns különbség a terápiás válaszban, és mellékhatásprofiljuk is nagymértékben átfedést mutat, melyek közé leggyakrabban szomnolencia, izzadás, hányinger, szájszárazság tartozik. Egy másik vizsgálatban sertralin medikációban részesülő betegeket osztottak placeboval (n=23) és mirtazapinnal (n=22) kiegészített csoportra. A mirtazapint kapó csoportban kilenc személynek csökkent legalább 35%-kal az Y-BOCS pontszáma szemben a placebo csoporttal, aminek egyetlen tagja mutatott javulást.

### Antiepileptikumok

A topiramatot illetően nem egységesek az eredmények. Egy vizsgálat a maximálisan tolerált SSRI dózis mellett napi 50-400 mg-ban adott topiramatról azt találta,

hogy a Y-BOCS kényszeres alszála pontszámán javított, viszont az obszesszív alszála nem, ráadásul a résztvevők a mellékhatások miatt nehezen tolerálták a szert. Egy másik kutatás ezzel szemben a topiramáttal történő augmentációt követően a Y-BOCS pontszám 32%-os csökkenéséről számolt be szemben a placebo csoport 2%-ával. A lamotrigin 100 mg/napos dózisban SSRI mellé adva szignifikánsan javította az obszesszív, kompulzív, és affektív tüneteket, illetve a teljes skála pontszámát. A pregabalin a sertralin augmentációjaként a betegek 57%-ánál eredményezett 35%-nál nagyobb pontszámcsökkenést, míg ez a placebo csoportban 7% volt, ezenfelül a páciensek jól is tolerálták.

#### *Neuroprotektív szerek*

Két hét tolcapone, majd egy hét kiürülési időszakot követő két hét placebo kezelés után a tolcapone szignifikánsan javította az OCD tüneteit. Fluvoxaminnal kezelt betegek terápiáját négy hétig 10 mg, majd négy hétig 20 mg memantinnal egészítették ki, ami a betegek 89%-ában (n=17) remissziót eredményezett szemben a placebót kapó betegekkel, ahol ez a szám 32% (n=6) volt. Hasonló eredményekről számoltak be a memantinról SSRI-rezisztens esetekben. Napi kétszer 50 mg riluzol-augmentáció 13 beteg esetében a betegek több mint felénél 35%-ot javított a Y-BOCS skálán, egy másik kutatásban a riluzol ugyanebben a dózisban csak névlegesen volt hatásosabb a placebonál.

#### *Egyéb hatóanyagok*

A celecoxib fluoxetin mellé adva 2×200 mg/nap dózisban szignifikánsan csökkentette az obszesszív és kompulzív tüneteket. A fluvoxamin különböző vizsgálatokban napi 8 mg ondansetronnal, napi 100 mg minociklinnel, illetve napi 36 mg nyújtott hatóanyagleadású metilfenidáttal történő augmentációja a metilfenidát esetében a Y-BOCS obszesszív alszála, a másik két hatóanyag esetében mindkét alszála pontszámát csökkentette jó tolerálhatóság mellett. Gyógyszermentes OCD-s páciensek intravénás ketaminkezelése jótékony hatással bírt a sóoldatot tartalmazó infúzióhoz képest a kezelés alatt és azt követően is. Egy metaanalízis alapján az N-acetil-cisztein mint glutamát modulátor napi 2400-3000 mg dózisban csökkenti az OCD tüneteit kedvező mellékhatásprofil mellett. Paroxetinre nem reagáló betegek Y-BOCS pontszámában napi 3×2,5 mg pindolol augmentáció hatására jelentős csökkenés

volt mérhető. A glutamát-receptor-agonista glicin hatását 24 OCD-s beteg bevonásával vizsgálták, azonban a 12 glicint kapó személyből 9 abbahagyta a kezelést hányinger vagy kellemetlen íz miatt, az állapotjavulás pedig nem volt szignifikáns. A szarkozin mint a glicin transzporter-1 antagonistája növeli a glutamát-erg transzmissziót, egy vizsgálatban napi 500-2000 mg dózisban 17%-kal csökkentette a résztvevők Y-BOCS pontszámát.

Mint láthatjuk, számtalan potenciális hatóanyag adott a terápiarezisztens OCD hatékony augmentációs stratégiájának kidolgozásához. Ezeknek a tanulmányoknak a megállapításai azonban egyelőre előzetesnek tekinthetők, ezért biztos következtetést még nem lehet levonni. Hosszútávú, statisztikailag megbízható, multicentrikus vizsgálatok, illetve a molekuláris mechanizmusok alaposabb megértése szükséges ahhoz, hogy a részletezett gyógyszerek kiegészítő használata átültethető lehessen a klinikai gyakorlatba.

POLYÁK ELIZA

#### **Pszichedelikumok a pszichiátriai zavarok kezelésében: biztonságosak?**

*Psychedelics for treating psychiatric disorders: Are they safe?; Madonna Thakur, Jeffrey A. Lam, Prakash Mishra, Awais Aftab; Current Psychiatry (2022) Vol. 21, No. 12*

A pszichedelikum kifejezés egy tudatot és észlelést befolyásoló hatóanyagcsoportot jelöl. Az elmúlt két évtizedben ezek a szerek növekvő népszerűségnek örvendenek mind a szakemberek, mind a nyilvánosság körében. Bár a legtöbb országban a használatuk illegális, egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre arról, hogy ezek a szerek hatásosak lehetnek különféle pszichiátriai megbetegedésekben, mint a depresszió, poszttraumás stressz szindróma, szerfüggőség. A ketamin és esketamin jelenleg is engedélyezett szer depresszióban, de a jövőben más pszichedelikumok engedélyezése is várható, emiatt fontos és időszerű a biztonsági szempontból történő vizsgálatok pszichiátriai kórképek kezelésében. Ebben a cikkben néhány klasszikus és nem klasszikus pszichedelikum mellékhatásprofilját tekintjük át.

#### *Pszilocibin*

A pszilocibin 5-HT<sub>2A</sub> agonistaként percepció disztorziókat, megváltozott tudatállapotot hoz létre, és a pszichoterápiás munka során általában pre- és

posztintegrációs ülések között, 10-30 mg-os egyszeri dózisban alkalmazzák. Az akut hatás hat órán keresztül tart, a szer terápiás indexe viszonylag széles, emiatt az ígéretes klinikai hatások mellett egyelőre kevés esetben számoltak be súlyosabb mellékhatásokról. Klinikai használatban gyakran fordul elő szorongás, diszfória, zavartság, emelkedett pulzus, és vérnyomás. A szív- és érrendszeri mellékhatásai miatt kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris megbetegedések esetében használata kontraindikált. Rekreációs vagy nem klinikai használatából eredően jelentettek már szuicid és violens magatartást, pánikrohamot, elhúzódozó disszociációt, paranoiát, mániát.

Egy friss vizsgálatban, melyben terápiareszisztens depresszióban alkalmaztak pszilocibint 1 mg-os, 10 mg-os, és 25 mg-os dózisban, a 25 mg-os csoportban az első napon a résztvevők 61%-a jelzett valamilyen mellékhatást (leginkább hányingert, fejfájást, fáradtságot), ez a 2. naptól a 3. hétig 56% volt, a 3. és 12. hét között 29%. Szuicid ideációk, szuicid magatartás vagy önsértés mindhárom csoportban megjelent: a kezdetekhez képest a 25 mg-os csoport 14%-a, a 10 mg-os csoport 17%-a, az 1 mg-os csoport 9%-a mutatta az öngyilkossági viselkedés súlyosbodását a 3. hétig, a 3. hét után összesen három eset volt jelentve a 25 mg-os csoportban.

#### *Lizergsav-dietilamid*

Az LSD a pszilocibinhez hasonlóan az 5-HT<sub>2A</sub> receptorokon hat, terápiás alkalmazási módja is megegyezik a pszilocibinével, azzal a különbséggel, hogy kisebb dózisban (100-200 µg) fejt ki hatását, az akut hatás pedig 12 óráig is tarthat.

A gyakori mellékhatások ennél a szernél is szorongás, diszfória, zavartság, kardiovaszkuláris hatások. Egy 576 páciens bevonó szisztematikus áttekintésben összesen két esetben jelentettek komolyabb káros hatást, az LSD az egyik esetben tónusos-klónusos görcsrohamot, a másik esetben elhúzódozó pszichózist váltott ki. Mindkét páciens kórtörténetében ismert volt korábban is az észlelt tünetek előfordulása. Egy másik tanulmányban idősebb (55-75 éves) felnőttek esetében 5 µg és 20 µg közti dózis heti kétszeri adagolása a placebohoz képest nem okozott jelentősebb kognitív károsodást vagy egyensúlyromlást, szignifikánsan gyakoribb mellékhatás csak a fejfájás volt. Azonban mivel szubdózisú LSD-t alkalmaztak, az eredmények nem támasztják alá a szer biztonságosságát magasabb dózis esetén.

#### *DMT/Ayahuasca*

Az ayahuasca növényi alapú pszichedelikum, ami több hatóanyag keverékét tartalmazza, köztük a DMT-t, ami ugyancsak 5-HT<sub>2A</sub> agonista. Emellett található benne harmalin, ami monoamin inhibitorként funkcionál, ezért potenciálisan veszélyes lehet olyan személyek számára, akik más szerotonerg vagy noradrenerg kezelésben részesülnek. Egy ülés alkalmával a használók kb. 0,36 mg/kg DMT-t fogyasztanak, az akut hatás négy órán át tart, és olyan tranziens tudatállapotot eredményez, amit fokozott introspekció, víziók, felerősödött érzelmek, és emlékek előtörése jellemez.

Az ayahuasca jól tolerálható, a legjellemzőbb nemkívánatos hatása a hányinger és a hányás. Egy kutatás szerint a szer 71%-ban vált ki hányingert (placebo csoport: 26%), 57%-ban hányást (placebo csoport: 0%), és 50%-ban nyugtalanságot (placebo csoport: 20%). Habár ezek a mellékhatások sokszor kellemetlen tapasztalathoz, ezáltal pszichés diszstresszhez vezetnek, a tradicionális szemlélet szerint a vallási ceremónia megtisztulási folyamatának elvárt részét képezik.

#### *MDMA*

Az empatogén vagy entaktogén pszichoaktív anyagok az érzelmi nyitottság és kapcsolódás megta-pasztalását, a proszociális viselkedést segítik elő. Az MDMA ezt a hatást a szerotonin-, noradrenalin-, és dopaminvisszavétel gátlásán, ezáltal neurohormonális útvonalak, például oxitocin, kortizol és az agyból származtatott neurotróf faktor stimulálásán keresztül éri el. A terápiás hatásban feltehetően szerepe van a memória rekonzolidációjának és a félelemérzet elhalványulásának, amit az amygdala és insula aktivitáscsökkenése, illetve az amygdala és hippokampusz közti kapcsolatok felerősödése okoz. Terápiás szettingben a szokásos dózis 75-125 mg 2-3 adagban, 10 alkalommal.

Egy metaanalízis alapján az MDMA jól tolerálható, a vizsgálatok során csak néhány súlyosabb káros hatás került feljegyzésre. A kísérletek ideje alatt jelentkező leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a szorongás (81%), izomfeszülés (69%), fejfájás (62%), kimerültség (62%), állkapocsszorítás (50%), az azt követő hét napban pedig kimerültség, szorongás, inszomnia, fejfájás, izomfeszülés, irritáltság volt jellemző. 106 résztvevőből egynél fordult elő hospitalizációt igénylő szuicid kísérlet. Az MDMA akutan szimpatomimetikus hatású, átmeneti vér-

nyomás-, pulzus-, és testhőemelkedéshez vezethet, esetenként szerotonin-szindrómát okozhat, mérgezés esetén halálhoz vezethet. Hosszútávú használata pedig rontja az alvásminőséget, hangulati és szorongásos panaszokat, memória- és figyelemzavart okozhat. Abúzuspotenciálja közepes szintű.

#### *Ketamin/esketamin*

A ketamin NMDA antagonistá szer, orvosi célból szedatív, fájdalomcsillapító, disszociatív anesztetikus hatását használják ki, emellett off-label kis dózisban terápiarezisztens depresszióban adják intravénás, intramuszkuláris, szubkután és szublingvális formában. S-enantiomerét, az esketamint intranazális formában fejlesztették ki depresszió kezelésére, amit legtöbbször, de nem kizárólagosan pszichoterápia nélkül alkalmaznak.

Klinikai vizsgálatok szerint a placebóhoz képest magasabb arányban észlelt gyakori mellékhatások közé tartozik a disszociáció, szédülés, szedáció, szorongás, agitáltság, vérnyomásemelkedés, hipesztézia, emésztőrendszeri tünetek, eufória. Az intravénás ketamin kevesebb mellékhatással és lemorzsolódási aránnyal jár, mint az intranazális esketamin. Rendszeres nem klinikai vagy rekreációs használat esetén a ketamin 20-30%-ban okoz urológiai problémákat, melyek súlyossága a cisztitisztől a veseelégtelenségig terjed, emellett májtoxikus és kognitív képességet csökkentő hatása is ismert. Az esketamin ronthatja a figyelmet, ítélőképességet, reakciósebességet, és motoros készségeket, kardiovaszkuláris hatásai miatt pedig kontraindikált aneurizmás érbetegségben,

arteriovenózus malformáció és intracerebrális vérzés esetén. A forgalomba hozatalt követő biztonsági vizsgálatok az öngyilkossági gondolatok és befejezett öngyilkosság megnövekedett rátáját tárták fel, azonban a venlafaxinnal összehasonlítva csak az ideációk gyakorisága volt szignifikánsan magasabb.

A pszichedelikumok használatával kapcsolatban néhány egyéb, általános biztonsági kérdés is felmerül. Az egyik ilyen a hallucinogének okozta tartós percepciózavar, mely a szerhasználat közben meg tapasztalt érzékszálódások későbbi visszatérését jelenti, jelentős szorongást keltve ezzel elszenvedőjének. A DSM-5 becslése szerint prevalenciája 4,2% körüli. Ezen kívül gondolni kell a mioklonusokkal, agitációval, delíriummal, keringési instabilitással járó szerotonin szindrómára is, különösen MDMA és ayahuasca használata esetén. Figyelembe kell venni a szer addiktív tulajdonságát és a megvonással járó tüneteket. A pszichedelikum-asszociált pszichoterápiánál még egy speciális, etikai probléma lehet a kiszolgáltatottsággal való visszaélés, ami a páciens fokozott szuggesztibilitásából, megváltozott énstruktúrájából adódik, szexuális, pénzügyi, és más szempontból sebezhetővé téve ezzel a terápiás ülések alatt.

A fentieket összevetve a pszichedelikumok a pszichiátriai kórképek széleskörű indikációjával rendelkező, jól tolerálható szerek, használatukkor mégis körültekintően kell eljárni, különösen komorbid állapotok fennállásakor. Elengedhetetlen a páciens megfelelő tájékoztatása a várható pszichedelikus élmény és mellékhatások természetéről. A hatékonyságot és biztonságosságot alátámasztó megfelelő vizsgálatok és utánkövetés után azonban ígéretes terápiás lehetőség rejlik használatukban.

POLYÁK ELIZA