

## Léteznek-e antipszichotikumok?

A nyilvánvalónak tűnő válaszon túl, ami mögött az a könnyen érthető megállapítás áll, hogy ha pszichózis, akkor antipszichotikum, érdemes átgondolni, hogy a mindennapi gyakorlatban milyen esetekben használjuk, milyen esetekben „hiszünk” ezen szerek hatékonyságában. Tény, hogy az ebbe a gyógyszercsaládba tartozó, egyes tulajdonságaikban jelentősen különböző pszichofarmakonokkal évtizedek óta hatékonyan tudjuk gyógyítani a betegeinket. A nagyszámú jó eredményű kezelés olyan betegcsoportokat is érintett, illetve érint, akik esetében túllépünk a klasszikus pszichotikus betegségek, így a szkizofrénia spektrum betegség és a mániás állapottal járó affektív betegségek kategóriáján, mellyel könnyen off-label helyzetben találhatjuk magunkat. A gyógyszercsoport elnevezése több változáson is átesett, míg eljutottunk a jelenleg használatos, hatás-mellékhatás profilon alapuló első generációs antipszichotikumok (FGA) és második generációs antipszichotikumok (SGA) megjelölésig. Megjegyzendő, hogy a gyógyszer törzsben az antipszichotikumok a pszicholeptikumok alcsoportjaként szerepelnek, így a „lepszisztól” csak részben tudunk megszabadulni.

Néhány gondolatig időzzünk a pszichózis fogalmánál, ami „ellen” adjuk ezeket a gyógyszereket. A pszichózis fogalma a XIX. században jelent meg, súlyos gondolkodási-, érzelmi- és viselkedési zavart jelöl. Jellemzője az objektív és szubjektív élmények megkülönböztetésének zavara, vagyis a valóságvizsgálat (realitáskontroll) elégtelensége. Tudatzavar éber tudat mellett. Fontos kiemelni, hogy eltérő etiopatogenezis és kimenetel jellemzi. A pszichózis fogalmát tágabban is értelmezhetjük, gondoljunk az affektív pszichózisra, mely major depresszióval jellemzett kórállapotokat jelöl, vagy a „psychosis maniaco-depressiva”-ra. Ezen túlmenően az addiktív spektrum zavarokban észlelhető elvonási- „toxikus”-, és belátási-problémák, valamint az idegrendszer fejlődési zavaraiiban jelentkező viselkedészavarok „ellen” is alkalmazunk antipszichotikumokat bizonyos esetekben.

Az antipszichotikumok alkalmazási előírataiban szereplő terápiás javallatok szerint ezen gyógyszerek fő indikációs területe a korszerű SGA-k esetén akár kizárólagosan a szkizofrénia betegség, illetve a mániás állapottal jellemzett bipoláris zavar. Bizonyos SGA szereket nemzetközi ajánlások fázisprofilaktikumként is javasolnak. Az FGA-k esetén a javallat bővebb, nemcsak a szorosabb értelemben vett pszichózisokra is vonatkozik. Az elmúlt évtizedek klinikai tapasztalatai alapján a szkizofrénia spektrum betegségekben észlelhető pozitív tünetek esetén egyértelmű a sikeres kezelés és a negatív tüneteket illetően (az SGA szerekekkel) is vannak jó eredmények. A hosszútávú fenntartó (p.o. vagy depot) antipszichotikum terápia bizonyítottan relapszus-prevenációs hatású, illetve kiemelendő a szuicid magatartást csökkentő hatás (clozapin). Azonban a kognitív-affektív tüneti romlást és a betegség progresszióját illetően, mely tényezők jelentősen meghatározzák az életminőséget, a kezelési hatékonyság kérdéses és nem kielégítő.

Mindezek alapján mi ellen adjuk az antipszichotikumainkat? Winton-Brown és mtsai (2014) a pszichózis és dopamin szabályozási zavar témájában írt legfrissebb szakirodalmi összefoglaló tanulmányukban rámutatnak, hogy neurokémiai vizsgálatok újfent megerősítik a pszichotikus állapotokban a szubkortikális-striatális régióban a dopaminanyagcsere-zavar jelenlétét. Elméletük szerint a kóros jelentőségadás a dopaminanyagcsere-zavaron keresztül vezet pszichotikus gondolkodászavarhoz, pszichózishoz. A funkcionális MRI vizsgálatok jelentőségadási feladatok esetén a prefrontális és a striatális dopaminerg projekciók területein jeleznek változásokat. A pszichózisokat jellemző téveszmék kialakulásában a mentalizációs folyamatok sajátosságai, az aberráns jelentőségtulajdonítás fokozódása igazolható (Nagy H., Kéri Sz. és mtsai, 2012)

Számos klinikai vizsgálat elemzi az antipszichotikumok hatékonyságát major depresszióban. Ezen betegségben az a gondolkodási beállítódás, mely minden külső ingernek negatív jelentést ad illetve tulajdonít, arra utal, hogy a depresszió legalább annyira gondolkodási zavar, mint hangulati probléma. Klinikai tapasztalat, hogy adott esetben pszichotikus szintű depressziós állapot nélkül is sikeres lehet az antipszichotikummal végzett augmentáció. Ha az említett elmélet igaz, magyarázhatóvá válnak a sikeres antipszichotikum kezelések az érzelmileg labilis, pszichotikus dekompenzációra hajlamos, külső ingerekre adott maladaptív reakciókkal jellemzett személyiségzavarok esetén.

Az idegrendszer fejlődési zavaraihoz és az organikus pszichoszindrómákhoz társuló súlyos viselkedészavarok esetén az ingerekre adott adaptációs funkciók jelentősen sérülnek, több antipszichotikum javallatában szerepel ezen állapotok kezelése. Közös pont a veszélyérzet megélése, mely feszültséghez, félelemhez vezet. Az időskorban jelentkező agitáltság, pszichózis esetén az antipszichotikumokkal végzett terápiákkal kapcsolatban szintén nagyszámú klinikai tapasztalat gyűlt össze az elmúlt évtizedekben. Első generációs antipszichotikum (haloperidol, tiaprid) esetén javallatként is megjelenik, azonban valamennyi alkalmazási előírat, ajánlás figyelmeztet, hogy demencia betegség fennállása esetén (BPSD – behavioral and psychological symptoms of dementia) kerülendő az antipszichotikum alkalmazása a megnövekedett mortalitási kockázat miatt. Mindezeket figyelembe véve a terápiában maradási vizsgálatokban ezen betegpopuláció eredményei is szerepelnek, az SGA-k közül hatékonyságban kiemelkedik a risperidon és aripiprazol. Az USA-ból származó gyógyszerfelírási adatok alapján nagyszámú „off-label” antipszichotikum felírás történik ezen a téren az említetteken kívül az olanzapint és quetiapint illetően is. Katharine Gammon a Medscape portálon 2013-ban Arai és mtsai. nagy elemszámú, prospektív kohort vizsgálatáról számolt be, ahol a kutatók arra az eredményre jutottak, hogy Alzheimer-betegség esetén az antipszichotikumok alkalmazása nem növeli a mortalitási kockázatot.

A klinikai tapasztalatok és a szakirodalom alapján számos tüneti kép esetén alkalmazhatók az antipszichotikumok, azonban a túl széleskörű alkalmazás, „kipróbálás” a tudományos megközelítéstől való eltávolodást jelentene. A gyógyszerekre alkalmazott „anti,” vagyis valaminek az ellenszere kifejezés kedvelt elnevezés az orvostudományban, de talán inkább egyfajta moduláló, harmonizáló, helyreállító szerep igazolódik. A hatékonyabb és biztonságosabb kezelésekhez nagyszámú alap-, illetve klinikai kutatás szükséges a jövőben.

MAKKOS ZOLTÁN

## IRODALOM

1. Gammon K: No Increased Risk for Death With Antipsychotics in Alzheimer's? Medscape Psychiatry and Mental Health. April 05, 2013.
2. Nagy H, Levy-Gigi E, Somlai Zs, Takáts A, Bereczki D, Kéri Sz: The Effect of Dopamine Agonists on Adaptive and Aberrant Salience in Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37, 950–958; doi:10.1038/npp.2011.278.
3. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, Howes OD: Dopaminergic Basis of Salience Dysregulation in Psychosis. *Trends Neurosci.* 2014;37:85-89.