

ANTIDEPRESSZÍVUMOK ALKALMAZÁSA A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Faludi Gábor

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport
E-mail: faludi@kut.sote.hu Internet: www.psych.kutvolgyi.sote.hu

Ma már általánosan elfogadott tény a depresszió gyógyszeres kezelésének szükségessége, melynek hatékony kezelésére számos hangulatjavító készítmény áll rendelkezésre. Az antidepresszívumok használata ugyanakkor nem korlátozódik a depresszió különböző formáinak kezelésére, sikeresen alkalmazzuk őket egyéb kórképek, például a pánikbetegség, agorafóbia, kényszerbetegség, generalizált szorongásos betegség, premenstruális szindróma, étkezési zavarok valamint a szkizoaffektív betegség depresszív fázisának terápiájára is. A cél minden esetben a lehető leggyorsabb gyógyulás, a visszaesés kockázatának csökkentése, a beteg életminőségének mielőbbi, tartós javítása. Az antidepresszív farmakoterápia több szakaszból áll: a kezdettől a tünetmentesség eléréséig eltelt időt akut szakasznak hívjuk, mely általában 1-2 hónapot vesz igénybe. Ha a gyógyszeres kezelést ebben az időszakban megszakítjuk a beteg nagyvalószínűséggel visszaesik, ezért a terápiát a tünetmentesség után is legalább 6 hónapig folytatni kell. Ez a stabilizáció időszaka, melyet fenntartó terápiának nevezünk. Ha ilyenkor fejezzük be az antidepresszívum alkalmazását, a visszaesés valószínűsége rövid távon belül nem nagy, hosszútávon belül azonban lehetséges. Ezt kivédendo alkalmazhatjuk az antidepresszívumokat a fenntartó terápia után megelőzési céllal, mely kezelési formát profilaktikus terápiának hívjuk. Ennek két formája van: *tartós profilaxist* alkalmazunk akkor, ha a depressziós fázisok surun jelentkeznek, vagy ha betegség bipoláris, *epizódikus profilaxist* pedig a többé-kevésbé kiszámítható kórformáknál (pl: téli depresszió) célszerű alkalmazni a várható időpont előtt 4 héttel elkezdve a beállítást.

A depressziók patogenézisében a központi idegrendszer szerotonerg és noradrenerg neurotranszmitter rendszereinek diszregulációja látszik meghatározónak. Az ismert antidepresszívumok nagy része hatásukat ezeknek a rendszereknek a neuromodulálásán keresztül fejtik ki, végso soron a neurotranszmitter deficit megszüntetésével, melyet különböző módon érnek el: pl. szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlás, MAO-enzim-bénítés, a posztzinaptikus receptorok működésének fokozása, a praeszinaptikus autoreceptorok antagonizálása következtében, de lehetséges ún. prekursorok adásával, vagy szerotonin reuptake fokozással is növelni a neurotranszmissziót.

A klinikai gyakorlatban használt kedélyjavítók

Triciklikus készítmények: különböző arányú szerotonin (posztzinaptikus 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ receptor agonista) és noradrenalin (NA)-reuptake gátló hatásúak. Antikolinerg, muszkarinszerű (szájszárazság, akkomodációs zavar, vizeletretenció, obstipáció, tachycardia), antihisztaminerg (H₁ és H₂ ,álmosság, hízás) és alfa₁-adrenerg receptor bénítő (szédülés, hipotónia) tulajdonságuk okozza a mellékhatásokat.

Imipramin (Melipramin, napi dózis: 75-300mg): az elsőnek felfedezett szerotonerg és noradrenerg reuptake-gátló, ma is a leghatékonyabb szerek közé tartozik, aktiv metabolitja

külön gyógyszer, a Desipramin (napi dózis: 100-300mg, Mo-on nincs forgalomban) noradrenerg-reuptake gátló, alig szedál, elég naponta egyszer adni.

Amitriptylin (Teperin, napi dózis: 75-300mg) szerotonerg és noradrenerg-reuptake gátló, jól szedál, hosszú felezési idejű szer, aktív metabolitja a Nortriptylin (napi dózis: 50-200mg, Mo.-on nincs forgalomban) noradrenerg-reuptake gátló, közepesen szedál, kardiális mellékhatása csekély, metabolitja még aktívabb.

Clomipramin (Anafranil, napi dózis: 75-300mg) erősebb szerotonerg, mint noradrenerg-reuptake gátló, antikolinerg hatása csekély, intravénásan is alkalmazható, krónikus fájdalomcsökkentő hatása is ismert. Metabolitja a demetil-clomipramin igen aktív. *Dibenzepin* (Noveril, napi dózis: 120-720mg) közel egyenlő szerotonerg és noradrenerg-reuptake gátló szer.

Tetraciklikus készítmények: ezek a szerek is különböző arányban gátolják a szerotonin és noradrenalin-szinaptikus visszavételét, emellett antikolinerg, antihisztaminerg hatásuk, illetve a 1-adrenerg receptor bénítók.

Közülük legismertebb a *Maprotilin* (Ludiomil, napi dózis: 75-300mg): noradrenerg-reuptake gátló hatása jóval erősebb szerotonerg hatásánál, jó szorongásoldó, csökkenti az agitációt és a pszichomotoros gátlásokat, erős antihisztamin és a 1-adrenerg agonista, közepes antikolinerg hatású.

A *Mianserin* (Tolvon, napi dózis: 60-150mg): nem reuptake gátló, hanem preszinaptikus a2-noradrenerg, 5-HT₂, 5-HT₃ antagonist, 5-HT_{1A} agonista, kezdetben gyakran szedál, ezért este célszerű alkalmazni. Kardiotoxicitása csekély.

Szelektív szerotonin-reuptake-inhibitorok (SSRI-k, poszt-szinaptikus 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ receptor agonisták) javallatai: depresszió, szorongásos depresszió, kényszerbetegség, pánikbetegség, agorafobia, szociális fóbia, generalizált szorongás, posztraumás stressz szindróma. Mindegyikre jellemző a preszinaptikus szerotonin visszavétel gátlása, ezáltal megnövekedett a szinaptikus résben lévő szerotonin koncentrációja. Sokkal kisebb az antikolinerg, antihisztaminerg, anti-alfa-adrenerg hatásuk, mint a tri- vagy tetraciklikus vegyületeknek. A mellékhatás profiljukért ezért alapvetően a szerotonerg rendszer a felelős: émelygés, hányinger, fejfájás, GI panaszok, inszomnia, szexuális diszfunkció, feszültség és kezdetben a szorongás. Fontos, hogy nem rendelkeznek kardiális mellékhatásokkal, alkohollal való interakciójuk elhanyagolható, sikeres suicidum nagy dózis bevitelénél is extrém ritka. Jól kombinálhatóak egyéb pszichotróp szerekkel. További előnyük, hogy általában elég naponta egyszer adni, továbbá, hogy ambulánsan is könnyen beállíthatóak. Magyarországon forgalomban lévő szerek:

Fluoxetin (Prozac, Floxet, napi dózis: 20-80mg): az első SSRI, melynek hangulatjavító hatása általában a kezelés 2-3. hetében jelentkezik. Relatív hosszú felezési ideje miatt 1 hét alatt ürül ki a szervezetből, szolúció formában is hozzáférhető. Az SSRI-k közül ez gátolja legkevésbé a szerotonin-visszavételt. Aktív metabolitjának a Norfluoxetinnek 14 nap a felezési ideje.

Citalopram (Seropram, napi dózis: 20-80mg): a legszelektívebb, legkevésbé mellékhatással bíró SSRI, intravénásan az egyetlen alkalmazható SSRI készítmény.

Fluvoxamin (Fevarin, napi dózis: 100-300mg): hangulatjavító tulajdonsága mellett kiváló antiobszesszív hatású szer. Együttadva propranolollal, carbamazepinnel és clozapinnal ezek szérumszintjét emeli.

Paroxetin (Seroxat, Rexetin, napi dózis: 20-80mg): 5-6 nap alatt ürül ki teljesen a szervezetből, ennél az SSRI-nél a leggyakoribbak a mellékhatások, abbahagyásánál itt a leggyakoribb a megvonási-szindróma kialakulásának valószínűsége. Jelentős antipánik és antifóbiás hatása miatt a depresszió mellett a primér szorongásos zavarokban is eredményesen alkalmazható.

Sertralin (Zoloft, Stimuloton, napi dózis: 50-200mg) jól turhető, kevés és enyhe mellékhatásokat okozó SSRI-készítmény, antidepresszív hatása mellett jó antiobszesszív, antipánik tulajdonságú. Úgy tunik, hogy a nők fokozottan responderek a szerre.

MAO-bénítók: Szelektív, reverzibilis MAO-A bénító (RIMA: reverzibilis inhibitora a monoaminoxidáz- A enzimnek): a *Moclobemid* (Aurorix, napi dózis: 300-900mg): Ellentétben a "régii" MAO-gátlókkal szedésekor diétára nincs szükség, hipertóniás krízist nem okoz, mellékhatás spektruma kedvezőbb a ciklikus vegyületeknél, toxicitása alacsony, alkohollal való interakciója csekély, szexuális mellékhatása elhanyagolható. Antidepresszáns váltás esetén, amennyiben Moclobemidrol térünk át reuptake-gátló szerre, egy nap szünet elegendő, fordított esetben azonban 5-6 nap szünet beiktatása szükséges (Fluoxetin esetében 4-5 hét).

Szelektív MAO-B bénító: *Selegilin* (Jumex, napi dózis: 5-30mg) dózisznöveléssel párhuzamosan elveszíti szelektivitását és MAO-A bénító hatása is megjelenik, hatásos augmentációs lehetőség lehet a terápiarezisztens depresszióban

Szelektív szerotonin-reuptake-fokozók (enhancerek, SSRE-szerek):

Tianeptin (Coaxil, napi dózis: 25-50mg): triciklikus származék, az agykéregben, a limbikus rendszerben és a hippocampusban fokozza szerotonin felvételt, szomatikus, GI panaszok esetén érdemes alkalmazni, alkoholizáció megvonási időszakában lehet kedvező.

Szelektív noradrenalin-reuptake-gátlók (SNRI-szerek)

Reboxetin (Edronax, napi dózis: 8-10mg): igen szelektív vegyület, a noradrenerg transzmisszió kivül más neurotranszmitterre alig hat, major depresszióban igen hatékony lehet, motivációt és kezdeményezőképességet fokozza

Kettős hatású antidepresszívumok

Mirtazapin (Remeron, napi dózis: 30-60mg): nem reuptake gátló, praeszinaptikus alfa-2 antagonist, aktív metabolitjai α -2 adrenerg illetve 5-HT₁ agonista, 5HT₂ és 5HT₃ antagonisták, H₁-antagonizmus miatt nyugtató hatású, antikolinerg hatása nincs, a szív és érrendszerre gyakorlatilag nem hat. Mellékhatásai közül az álmoság és a súlygyarapodás emelendő ki.

Venlafaxin (Efectin, napi dózis: 75-375mg): szerotonin- és noradrenalin-reuptake gátlása hasonló mértéku, antikolinerg, antihisztaminerg, anti- α -adrenerg, dopaminerg hatása gyakorlatilag nincs, metabolitja az igen aktív O-demetil-venlafaxin hatékonyan csökkenti a béta-adrenerg receptorok érzékenységét, csökkenti a noradrenerg-visszavételt. A szer hirtelen megvonása a triciklikusokhoz hasonló tünetekkel járhat. Mellékhatásként emelheti a vérnyomást

Bupropion (Wellbutrin, Zyban, napi dózis 150-300mg) szelektív noradrenalin és dopamin visszavétel gátló, több aktív metabolitja ismert. A depresszió, különösképpen a pszichotikus vonásokkal kísért formák kezelése mellett a nikotinfüggőség megszüntetésére is eredményesen alkalmazzák.

Nefazodon (Mo.-on nincs forgalomban, napi dózis:300-600mg): szerotonin (posztzinaptikus 5-HT₁, 5-HT₃ agonista) és noradrenalin-reuptake gátló hatása hasonló mértéku, antikolinerg, antihisztaminerg, anti- α -adrenerg, dopaminerg hatása alig van, emellett 5-HT₂ antagonist, így jó altató, továbbá emiatt jelentősen csökkenti a szexuális mellékhatások kialakulásának valószínűségét. Fő metabolitja a hidroxinefazodon erős 5-HT_{2A} antagonist.

Trazodon (Depsan, napi dózis: 50-300mg): kis dózisban szerotonin antagonist, nagy dózisban gátlja a szerotonin újrafelvételt, enyhe noradrenalin-reuptake gátló, α -1-antagonista, jól szedál, javítja az alvást, antikolinerg hatása, kardiotoxicitása minimális. A szexuális aktivitást nem csökkenti.

A mindennapi klinikai gyakorlat néhány fontos szempontja

A visszavétel-gátló szerek (tri-tetraciklikusak, SSRI-k) nem adhatóak együtt rutinszerűen MAO-bénítókkal az esetleges szerotonin-szindróma kialakulása miatt. Ennek tünetei: szomnolencia, zavartság, hypertonia, hipertermia, izzadás, izgatottság, tremor, hidegrázás, hányinger, hányás.

A központi idegrendszer szerotonin forgalmának növelése csökkenti a libidót, impotenciát, ejakulációs zavart, anorgazmiát okozhat. Ezekkel a mellékhatásokkal minden szerotonerg szer alkalmazásánál számolni kell.

Az antidepresszívumok egyetlen abszolút ellenjavallata az adott szerre ismert túlérzékenység . Idős, vagy szomatikus betegségben szenvedőknél célszerű a SSRI készítmények alkalmazása, lehetőleg kerüljük a tri-és tetraciklikus szereket, főleg antikolinerg illetve kardiális mellékhatás profiljuk miatt.

Fontos tudatni a beteggel, hogy a kezeléstől kb.2-3 hét után várható eredmény, addig sok esetben a mellékhatások vannak előtérben. Ez az időszak fokozott éberséget igényel az orvostól, akinek a szuicidium lehetőségére mindig gondolnia kell, fennállása esetén pedig a beteget kórházba kell utalnia.

Az antidepresszívum választás gondos mérlegelés után történik. Figyelembe kell venni a betegnél vagy a családtagnál korábban tapasztalt terápiás válaszreaktsiót, gyógyszerérzékenységet. Tekintettel kell lenni a gyógyszerválasztásnál a beteg egyéb fizikai betegségeire, a mellékhatás profilokat mindig egyeztetni kell az egyidejűleg fennálló fizikai betegséggel és az arra adott gyógyszerrel.

Ismerni kell, hogy a beteg unipoláris vagy bipoláris kórképben szenved-e. Bipoláris depresszióban a tri és tetraciklikus vegyületek mániát provokálhatnak, ilyen veszély az SSRI alkalmazása során jelentősen csökken. Akut, bipoláris depresszióban az elsőként választott szer a lítium vagy más fázis profilaktikum hangulat-stabilizáló (Carbamazepin, Valproat, Gabapentin, Lamotrigin) legyen. Fiatalok általában jobban reagálnak SSRI szerekre, mint noradrenerg vegyületekre. Nőknél a menopausa idején vagy férfiaknál ilyen összefüggést nem tapasztaltak.

Antidepresszívumok alkalmazása nem depresszív kórképekben

Pánikbetegségben agorafóbiával vagy anélkül elsőként választandó szerek az SSRI-ok. Kb. 2 hét kezelés után kezd javulni az állapot, addig is igen gyakori a fokozott ingerlékenység, átmeneti szorongás. Ezen időszakban néhány esetben indokolt szelektív, nagypotenciálú benzodiazepinnel (alprazolam, klonazepam) kombinálni a kezelést. Kezdo dózisok: Citalopram 10- 20mg, Fluvoxamin 25-50mg, Fluoxetin 10-20mg, Sertralin 25-50mg, Paroxetin 10-20mg. Amennyiben a beteg nem reagál SSRI-ra triciklikus antidepresszáns, Venlafaxinra érdemes átállni. Szociális fóbiában SSRI, Moclobemid, béta blokkoló, Buspiron a javasolt terápia. Generalizált szorongás esetén elsőként választandó szer a Buspiron, második vonalban az SSRI-ok, hatástalanság esetén Trazodon, vagy Mirtazapin vezethet megoldáshoz. Kényszerbetegségben (OCD) elsőként szintén az SSRI-ok jönnek szóba. Ebben az esetben azonban magasabb dózist kell alkalmazni (Fluvoxamin 200-400mg, Sertralin 150-200mg, Paroxetin 40-60mg, Fluoxetin 40-80mg), a tünetek javulásához hosszabb időre van szükség (sokszor 8-12 hét). 2 különböző SSRI hatástalansága esetén Clomipraminra váltás indokolt. Harmadik vonalban Clonazepam, Buspiron, lítium, atipikus neuroleptikum kisebb dózisa jön szóba. Test dysmorfofóbiás zavar, trichotillomania, kleptománia, Gilles de la

Tourette-szindróma esetében ugyancsak a nagy dózisú SSRI jelentheti a megoldást. Poszttraumás stressz zavar esetében szintén az SSRI-k az első vonalbeli szerek, hatástalanság esetén Trazodon, Nefazodon, illetve antikonvulzív szerek (Carbamazepin 600-1000mg, Lamotrigin 300-500mg) javasoltak, amennyiben a kórképet az indulatszabályozás zavara dominálja. A schizofreniform kórképekben alkalmazott antipszichotikumok közül az Olanzapine, az alacsony dózisú Flupenthixol illetve szintén kis dózisban adott Sulpirid antidepresszáns hatása használható ki. Étkezési zavarokban, anorexiában, bulimiában nagy dózisú SSRI-al érdemes próbálkozni. Az alkohol absztinencia fenntartásában az SSRI-ok és Moclobemid fontos szerepet játszik. Desipramin a kokainelvonásban lehet hasznos szer. Praemenstruális zavar, praemenstruális dysphoria esetén az SSRI-ok mind a pszichés mind a fizikális abnormalitásokat, szomatikus tüneteket csökkentik, hatástalanság esetén Clomipraminnal érdemes próbálkozni. Post-partum depresszió ideális gyógyszerelése lehet az SSRI-ösztrogén kombináció, második vonalban a triciklikus vegyületek jönnek szóba. Mai tudásunk szerint a terhesség első harmadában alkalmazott SSRI vagy triciklikus vegyület ártalmatlan a magzatra nézve.

Összefoglalásként, az antidepresszívumok alkalmazásánál törekedjünk a monoterápia kialakítására, a legalacsonyabb hatékony dózis kititrálására. Csak ritka és kivételes esetben ajánlatos a kombinált kezelés (pl: SSRI+ triciklikus szer alkalmazása terápiarezisztens esetekben). A MAO-gátlókat más antidepresszívummal ne kombináljunk. A hangulatjavító hatás kialakulására 3-4 hetet várni kell , annak ellenére, hogy egyes új vegyületeknél leírják az 1-2 hetes “igen aktív hatáskezdetet”(pl.: Reboxetin, Mirtazapin). Fel kell készülni arra, hogy minden szerotonerg vegyület szexuális diszfunkciót okozhat és néhány kivételtől eltekintve a legtöbb antidepresszívum elhízást okozhat, függetlenül kémiai hovatartozásától. A beteget fel kell készíteni arra, hogy a gyógyszert hónapokig, évekig, esetleg egy életen át kell szednie. Az antidepresszívumok más pszichotróp szerekkel jól kombinálhatóak, ilyen esetben a mellékhatás profilokat, gyógyszer kölcsönhatásokat alaposan mérlegelni kell. Elmondható, hogy napjainkban elég széles gyógyszerválaszték áll a kezelőorvos rendelkezésére, hogy minden beteget testreszabottan, számára optimális antidepresszívummal kezelje.