

Antipszichotikumok

Rövid történeti áttekintés

Bitter István

Az első gyógyszer, amelyet mint antipszichotikumot alkalmaztak, a klórpromazin volt 1952-ben. A szkizofrénia és az akut mánia kezelésében hatékony szerek a klórpromazin bevezetése után a major trunkvilláns, majd a neuroleptikum, típusos neuroleptikum, végül az első generációs antipszichotikum nevet kapták.

A clozapin felfedezése új korszakot nyitott a pszichiátriai terápiában, majd ezt követte az egyre kevesebb neurológiai mellékhatású antipszichotikumok sora. Ezek az atípusos neuroleptikumok vagy második generációs antipszichotikumok.

A szerző röviden ismerteti a pszichiátriai gyógyszerek elnevezéseinek változása által fémjelzett utat, amely oda vezetett, hogy a szakmai ajánlásokban ma a szkizofrénia kezelésben világszerte, így hazánkban is elsőként választható, illetve választandó szerekként szerepelnek a második generációs antipszichotikumok.

**típusos-atípusos neuroleptikumok,
első, illetve második generációs
antipszichotikumok, neuroleptikus küszöb**

ANTIPSYCHOTIC DRUGS
– A SHORT HISTORY

The first drug used as an antipsychotic was chlorpromazine in 1952. The effective drugs after chlorpromazine in the treatment of schizophrenia and acute manic episodes were named as “major tranquilizers” then neuroleptic drugs and later as first-generation antipsychotics.

The discovery of clozapin has opened a new era in psychiatric therapy which was followed by new antipsychotics with less and less neurological side-effects. These are called atypical neuroleptics or second generation antipsychotics. The author reviews the path that is characterized by the changes in the naming of these drugs and has led to a situation where clinical recommendations – both in Hungary and internationally – are used to distinguish between the second generation antipsychotics as first or second treatment of choice.

**typical vs. atypical neuroleptics,
first vs. second generation
antipsychotics, neuroleptic threshold**

dr. Bitter István (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/Semmelweis University, Clinic of Psychiatry and Psychotherapy; H-1083 Budapest, Balassa u. 6. E-mail: bitter@psych.sote.hu

Érkezett: 2005. május 14.

Elfogadva: 2005. június 14.

Évtizedeken át számos próbálkozás történt a szkizofrénia és más pszichózisok gyógyszeres kezelésére, azonban az alkalmazott szerek hatékonysága nem volt kielégítő, és gyakran súlyos mellékhatások léptek fel, például a barbiturátok esetében. Az áttörést az első, mai felfogásunk szerinti antipszichotikum, a klórpromazin pszichiátriai alkalmazása jelentette 1952-ben. E közlemény célja az antipszichotikus terápia fejlődésének, történetének rövid összefoglalása a klórpromazin felfedezésétől napjainkig.

A klórpromazin felfedezése

A pszichózisok és a mánia kezelésében is hatékony klórpromazin felfedezését a pszichiátriai szakiroda-

lomban többnyire a párizsi Sainte-Anne kórházban dolgozó pszichiáterek, *Delay* professzor és tanítványa, *Denicker* 1952-es közleményéhez kötik, akik először alkalmazták a szert monoterápiában, és leírták pszichotrop tulajdonságait, rendkívüli hatékonyságát a pszichózisok kezelésében.

A klórpromazin antihisztamin szer, amelyre *Laborit*, egy francia aneszteziológus hívta fel a pszichiáterek figyelmét. *Laborit* katonai orvosi gyakorlatában megfigyelte, hogy a klórpromazin hatására a betegek nyugodttá, közönyössé váltak. Az ő tanácsára a Val de Grâce katonai kórház pszichiátere, ha nehezen is, de kipróbálták a szert a pszichiátriai részlegen. Először egy pszichiáter nő vállalkozott arra, hogy rajta tanulmányozzák a klórpromazin hatását. Egy adag intravénás klórpromazin beadása után megpróbált felállni,

azonban kollabált (az orthostasis a szer ma már jól ismert mellékhatása). Ez egy időre elvette a pszichiáterek kedvét a klórpromazin alkalmazásától, de *Laborit* unszolására mégiscsak kezelni kezdtek vele egy agitált, mániás beteget, azonban nem monoterápiában, hanem barbiturátszármazékkal kombinálva. A hatás igen meggyőző volt. Ennek a hírnek hatására kezdett klinikai vizsgálatot *Delay* és *Deniker*. Az utóbbi egy könyv fejezetében már 12 klórpromazinnal foglalkozó, 1952-ből származó közleményt tüntet fel (1).

Azoknak, akik érdeklődnek a klórpromazin felfedezésének ellentmondásokról sem mentes története iránt, ajánlom *Shorter* remek pszichiátriátörténetét (2) és *Healy Pichot* professzorral készült, igen érdekes interjúját (3).

Az első generációs antipszichotikumokat korábban major trankvillánsoknak, neuroleptikumoknak, majd típusos neuroleptikumoknak nevezték.

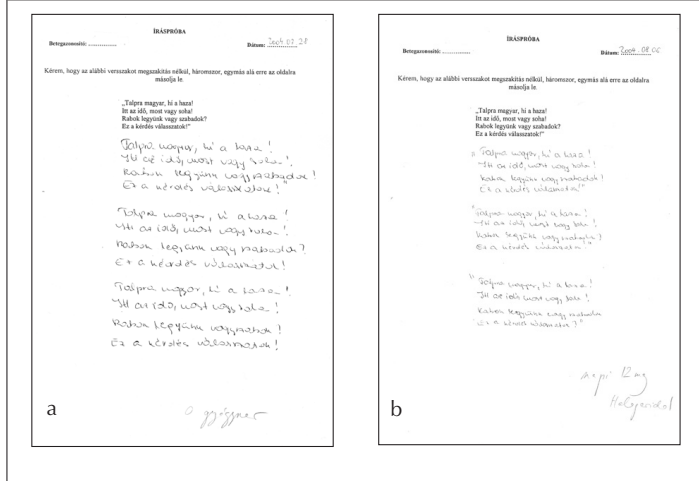
A szkizofrénia és az akut mánia kezelésében hatékony szerek a klórpromazin bevezetése után a *major trankvillánsok* nevet kapták. A klórpromazin neurológiai, extrapiramidális mellékhatásai 1954 végétől váltak ismertté: gyakorlatilag egy időben közölte *Haase* és *Steck*, hogy Parkinson-szindrómát, extrapiramidális tüneteket okoz (4, 5). A szer klinikai bevezetésében úttörő szerepet játszó *Delay* és *Denicker* a reserpin és a fenotiazinok elnevezésére a *neuroleptikumok* kifejezést javasolták 1955-ben az orvosi akadémiának (1, 6). Az elnevezés célja az volt, hogy felhívják a figyelmet e szerek extrapiramidális és diencephalicus mellékhatásaira. Az, hogy ezt a fontos gyógyszercsoportot nem a főhatásáról, hanem mellékhatásairól nevezték el, számos félreértésre adott okot, és egy ideig gátolta a kutatást is: azt a látszatot keltette, hogy az antipszichotikus hatás eléréséhez az extrapiramidális tünetek is szükségesek, azonban ma már tudjuk, hogy ez nem így van. Az extrapiramidális mellékhatások mellett endokrin mellékhatásaik is jelentősek, hyperprolactinaemiát okoznak (7).

Haase 1954-es közleményében már leírta, hogy az extrapiramidális tünetek gyakran csak az írásban ismerhetők fel, s hogy a klórpromazin mikrográfiát okoz, amelyet később követhet a Parkinson-szindróma többi tünete (4) (1. ábra). A mikrográfiát – amely úgy értelmezhető, mint „finom” hypokinesia – finom motoros tünetnek nevezte, míg a vizsgálat által észlelt hypokinesist, rigort, tremort, acathisiát és dystoniát durva motoros tünetként különböztette meg. Felfedezésének előzménye az a vizsgálat volt, amelyben a bonni egyetemen *Gross-szal*, a grafológiában jártas pszichológussal vett részt. Parkinson-szindrómában szenvedő betegeknél az indíték és a mikrográfia összefüggését vizsgálták. A mi szempontunkból érdekes következtetések között szerepelt, hogy a mikrográfia megelőzheti a Parkinson-szindróma manifeszt klinikai tüneteit (8).

Haase azt feltételezte, hogy a mikrográfia kialakulása szükséges az antipszichotikus aktivitás kialakulásához, azonban a durva motoros tünetek nem. *Haase* rendszeresen felvett íráspróba segítségével ellenőrizte a neuroleptikumok által okozott mikrográfiát; munkacsoportjával 1980-tól elektronikus rendszert dolgozott

1. ÁBRA

Mikrográfia. Az írás változása haloperidolkezelés hatására. a) Gyógyszermentes állapot, b) napi 12 mg haloperidol szedését követően



ki a mikrográfia mérésére (9, 10). Egy vizsgált neuroleptikumnak azt az adagját, amely mikrográfiát okozott, neuroleptikus küszöbdózisnak nevezte. Neuroleptikus potenciálnak nevezte el a vizsgált neuroleptikum és a klórpromazin neuroleptikus küszöbadagjának a hányadosát. *Haase* rendszerében a klórpromazin neuroleptikus potenciálja 1, és ennek megfelelően például a haloperidolé 50. A neuroleptikus küszöbdózisok meghatározásának segítségével készítette el a neuroleptikumok világszerte elterjedt dózis-ekvivalencia-tábláját, amelyet még napjainkban is használunk. Neuroleptikus terápiás sávnak nevezte azt a dózistarományt, amely a vizsgált szer mikrográfiát és durva motoros tüneteket okozó dózisa között található, neuroleptikus „diszpozíciónak” pedig azt az egyéni extrapiramidális érzékenységet, amellyel a vizsgált egyén az adott neuroleptikumra reagál.

Haase elméletét gyakran félreértették, miszerint az antipszichotikus hatás eléréséhez klinikailag manifeszt extrapiramidális tünetek szükségesek (11).

Az 1990-es évek elején, 40 évvel a klórpromazin bevezetése után, még nem rendelkezünk adatokkal egyetlen neuroleptikum minimális hatékony adagjáról sem, s ez a helyzet a régi, típusos szerek vonatkozásában a mai napig alig javult.

Ma egy új szer szintetizálásától a gyakorlatba történő bevezetésig körülbelül tíz év telik el, ezalatt szigorúan szabályozott preklinikai és klinikai vizsgálatok sorozatát kell elvégezni. Érdemes felidézni, hogy *Janssen* 1958 elején szintetizálta a haloperidolt, egy butirofenonszármazékot, és ugyanannak az évnek az őszén a liéges-i egyetem pszichiátriái klinikájának munkatársai már a haloperidol intravénás alkalmazásáról számoltak be (12).

A szkizofrénia és más pszichózisok gyógyszeres kezelésében az áttörést a klórpromazin pszichiátriái alkalmazása jelentette 1952-ben.

A neuroleptikumok bevezetése megváltoztatta a pszichiátriát: e szerek igen hatékonyak az agitáltság, a heveny paranoid-hallucinátoros szindrómák kezelésében, és alkalmazásuk nyomán ritkábbá vált a szkizofrén betegek tartós kórházi kezelése is. Hatékonyságuk azonban hosszabb távon ellentmondásos: a kezelt betegek körülbelül negyede nem szorul további kezelésre, körülbelül a fele azonban a kezelés ellenére ismételtén visszaesik, akár kórházi kezelésre is szorul (13). A visszaesések alkalmával a betegség progrediál, ez elsősorban a kognitív és az emocionális tünetek súlyosabbá válásában és szociális hanyatlásban nyilvánul meg (14).

Az első generációs antipszichotikumok (neuroleptikumok) hatékonyak ugyan a szkizofrénia pozitív tüneteinek (például hallucináció, téveszmék, nyugtalanság) a kezelésében, de nem megfelelően hatékonyak a tartósan fennálló negatív tünetek (mint az érzelmi elsívárosodás, a kezdeményező-készség csökkenése) terápiájában, sőt, ronthatják azokat. Nem akadályozzák meg a kognitív hanyatlást, és nem előzik meg a relapsusokat sem. A betegek gyakran elveszítik munkahelyüket (15), szociálisan izolálódnak, stigmatizálódnak. A stigmatizációt elsősorban az extrapiramidális mellékhatások okozzák, de legalábbis jelentősen hozzájárulnak (16). Az első generációs antipszichotikumok által okozott Parkinson-szindróma gyakorisága eléri a 90%-ot, az acathisia és a tardív dyskinesia 20-25%-os gyakorisággal fordul elő (17). A Parkinson-szindróma jellegzetes tünetei közé tartozik a mimikátlan arc, a görnyedt, merev testtartás, csoszogó járás, nyálcsorgás, az acathisia

tünetei, a nyugtalanság, fészkelődés, járkálás; a potenciálisan irreverzibilis tardív dyskinesia tüneteinek között szerepel a fintorgás, nyelvöltögetés, hunyorgás.

A szakmai ajánlások ma elsőként választható, illetve választandó szereként jelölik meg a második generációs antipszichotikumokat a szkizofrénia kezelésében.

A második generációs antipszichotikus szerek

Az első generációs antipszichotikumok elégtelen hatékonysága és kellemetlen, stigmatizáló mellékhatásai miatt újabb szerek alkalmazása vált szükségessé.

A clozapin (Leponex) felfedezése új korszakot nyitott: a korábban használt antipszichotikumoknál hatékonyabb, a placebóval azonos mértékben, azaz gyakorlatilag nem okoz extrapiramidális tüneteket és hyperprolactinaemiát (18). A clozapint további neurológiai mellékhatásokat nem vagy kevésbé okozó (azaz nem neuroleptikus hatású) antipszichotikumok felfedezése követte. Ekkor alakult ki a „típusos neuroleptikum” és az „atípusos neuroleptikum” terminológia.

A típusos neuroleptikumok neurológiai mellékhatásokat okoznak, az atípusosak nem vagy csak kevésbé, azaz nem tekinthetők neuroleptikumoknak. A típusos-

atípusos felosztás szempontjai jogos vitát váltottak ki. Sem az elméleti (amely szerint e szerek dopamin- és szerotoninantagonisták), sem pedig a gyakorlatiasabb meghatározást (amely szerint egyáltalán nem okoznak extrapiramidális tüneteket) nem lehetett maradéktalanul alkalmazni az újabb, az első generációs antipszichotikumoktól eltérő tulajdonságokkal rendelkező szerekre (19). A második generációs antipszichotikumok elnevezés vált elfogadottá. Ezt a felosztást támogatja a Pszichiátriai Világszövetség is (20).

Az első generációs szerek közé tartozik például a klórpromazin (Hibernál) és a haloperidol (Haloperidol). A második generációs szerek közül a következőket törzskönyvezték Magyarországon 2005 elejéig: aripiprazol (Abilify), amisulprid (Amitrex), clozapin (Leponex), olanzapin (Zyprexa), quetiapin (Seroquel), risperidon (Risperdal), sertindol (Serdolect), ziprasidon (Zeldox).

A szakmai ajánlások ma világszerte, így hazánkban is, elsőként választható, illetve választandó szereként jelölik meg a második generációs antipszichotikumokat a szkizofrénia kezelésében.

A második generációs szerek közül több is különböző kiszerelésű, a hagyományos tableta mellett például intramuscularisan adható, gyorsan ható injekciók is rendelkezésre állnak (olanzapin és ziprasidon), és megjelent ebben a csoportban is az első injekciós depókészítmény, a risperidon (Risperdal Consta) is.

A második generációs antipszichotikumok csoportjába különböző kémiai szerkezetű és hatásmechanizmusú, eltérő hatékonyságú és eltérő mellékhatásokat okozó szerek tartoznak. A különbségek miatt is hasznosabb a második generációs elnevezés, mint az e csoportba sorolt szerek közeli rokonságát, hasonló tulajdonságait sugalló „atípusos” jelző. A clozapin, az olanzapin és a quetiapin ugyanakkor jó példái a sikeres analóg fejlesztésnek. A három szer kémiaileg rokon, azonban jelentős különbségek figyelhetők meg hatékonyságukat és mellékhatásaikat illetően. A második generációs szerek legalább annyira hatékonyak a pozitív tünetek enyhítésében, mint az első generációsak, ugyanakkor hatékonyabbak a negatív, kognitív és depressziós tünetek kezelésében, és kedvezőbb a mellékhatásprofiljuk.

Változások az antipszichotikumok vizsgálati módszereiben

A gazdasági és társadalmi változások kedvezőtlenül hatottak a betegek, köztük a pszichiátriai betegek foglalkoztatási esélyeire. A kompetitív környezetben nehezebben tudtak elhelyezkedni, magasabb lett a rokkantak aránya, ezzel változott a pszichózisok körkimentelének egyik legfontosabb paramétere. Fontos változás az is, hogy az orvosok feladatai közé került a költségek és a költséghatékonyság mérlegelése. A vizsgált második generációs szerek a hazai adatok szerint is költséghatékonyabbak, mint elődeik.

Jelentősen változtak a szkizofrénia terápia lehetőségei.

ségei és a klinikai vizsgálatokban alkalmazott módszerek is. A klinikai megfigyelések, mint fent is ismertettük, olyan jelentős felfedezésekhez vezettek, mint például a klórpromazíné (2), azonban a szigorodó tudományos szempontok és hatósági előírások miatt egyre inkább a sok beteget felölelő, randomizált, kettős vak, placebóval kontrollált vizsgálatok adataira építünk a terápiában. Ezek a vizsgálatok általában több országban, sok centrumban, szigorú beválogatási és kizárási kritériumok alapján szelektált betegekkel folynak. Ezek a betegek azonban a szkizofréniában megbetegedettek mindössze 10–15%-át reprezentálják, így nem meglepő, hogy a klinikai vizsgálatok eredményei nem min-

dig alkalmazhatók jól a mindennapi gyakorlatban. Ez is hozzájárult a nyílt és a megfigyeléses, úgynevezett naturalisztikus vizsgálatok napjainkban megfigyelhető felértékelődéséhez. Ezek kevésbé szelektált betegek adatait ismertetik, közelebb állnak a mindennapi gyakorlathoz (21).

Az antipszichotikumok történetének egy része történelmi érdekesség, másik része azonban fontos adatokat tartalmaz arra vonatkozóan, hogy e szerek hatékonyságát és biztonságosságát megérthessük. Ilyen például a neurológiai mellékhatások kérdése, a neuroleptikum elnevezés bevezetése, majd kiszorulása a szakirodalomból.

IRODALOM

1. Denicker, P. Die Geschichte der Neuroleptika. In: Linde OK (szerk.). *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia Verlag Klagenfurt; 1988. p. 119-33.
2. Shorter, E. A history of psychiatry. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, Weinheim: John Wiley & Sons; 1997.
3. Healy D. The psychopharmacologists. Interviews by David Healy. London: Chapman and Hall; 1996. p. 1-28.
4. Haase HJ. Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Symptoms bei Megaphen bzw. Largactil Dauerbehandlung. *Nervenarzt* 1954;25:586-92.
5. Steck H. Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Ann Med Psychol* 112:737-43.
6. Delay J, Denicker P. Drug induced extrapyramidal syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW (editors). *Handbook of clinical neurology, diseases of basal ganglia*. North Holland Publ Co Amsterdam and Wiley Interscience Div New York 1969;6:248-68.
7. Bitter I, Rihmer Z. Gyakorlati pszichofarmakológia. Budapest: Medicina; 1989. p. 34-55.
8. Gross A, Haase HJ. Beitrag zur Psychosomatik „extrapyramidal“ Motilitätsstörungen. *Arch Psychiat Z ges Neurol* 1954; 192:268-89.
9. Bitter I. Az íráspróba jeletősége az optimális neuroleptikus kezelés kialakításában. *Ideggyógyászati Szemle* 1982;34:118-23.
10. Haase HJ, Bitter I, Dreher A. Der elektronische neuroleptische Schwellenindikator. *Therapiewoche* 1982;32:3396-410.
11. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:739-45.
12. Janssen PAJ. The butyrophenone story. In: Ayd FJ, jr. (ed.). *Haloperidol update 1958–1980*. Baltimore: Ayd Medical Communication; 1980. p. 1-14.
13. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry* 1996;169:580-6.
14. Frecska E. A szkizofréniák körlefolysa és prognózsza. In: Bitter I, Füredi J, Szkizofréniák. Cserépfalvi és Psychoeducatio (editors); Budapest: 1994. p. 63-78.
15. Bitter I. Mental disorders and economic change – the example of Hungary. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:505-6.
16. Sartorius N. Iatrogenic stigma of mental illness. *BMJ* 2002; 324(7352):1470-1.
17. Gardos G. A tardiv diszkinézia és a tradicionális neuroleptikumok egyéb mellékhatásai. In: Bitter I, Füredi J, Szkizofréniák. Cserépfalvi és Psychoeducatio (editors); Budapest: 1994. p. 173-88.
18. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. (Systematic Review) *Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005. 2.
19. Bitter I, Bolyós Cs. Az atípusos antipszichotikumok alkalmazása. In: Bitter I, Füredi J (szerk.). *Szkizofréniák*. Budapest: Medicina; 2000. p. 189-206.
20. Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A, et al. The usefulness and use of second generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 2002;15(Suppl1):53-5.
21. Bitter I. Vizsgálatok a szkizofréniák és egyéb pszichózisok antipszichotikumokkal folytatott kezeléséről. MTA doktora pályázat, értekezés. Budapest: 2004.