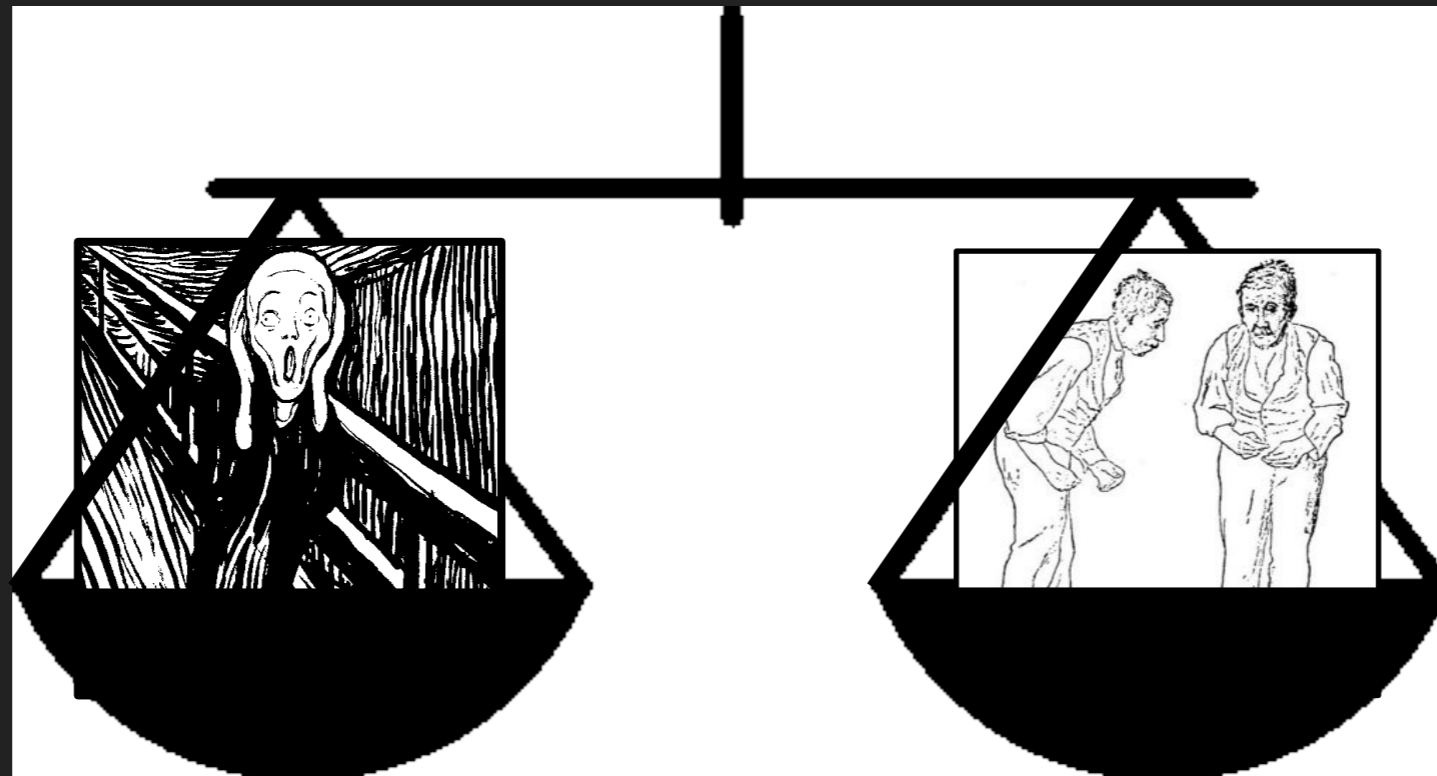


PSZICHIÁTRIAI GYÓGYSZEREK NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI: MELLÉKHATÁSOK, GYÓGYSZERINTERAKCIÓK



DR. ZÁDORI DÉNES
EGYETEMI DOCENS
SZTE ÁOK SZAKK NEUROLÓGIAI KLINIKA

225. NEUROLÓGIAI KERESZTAL

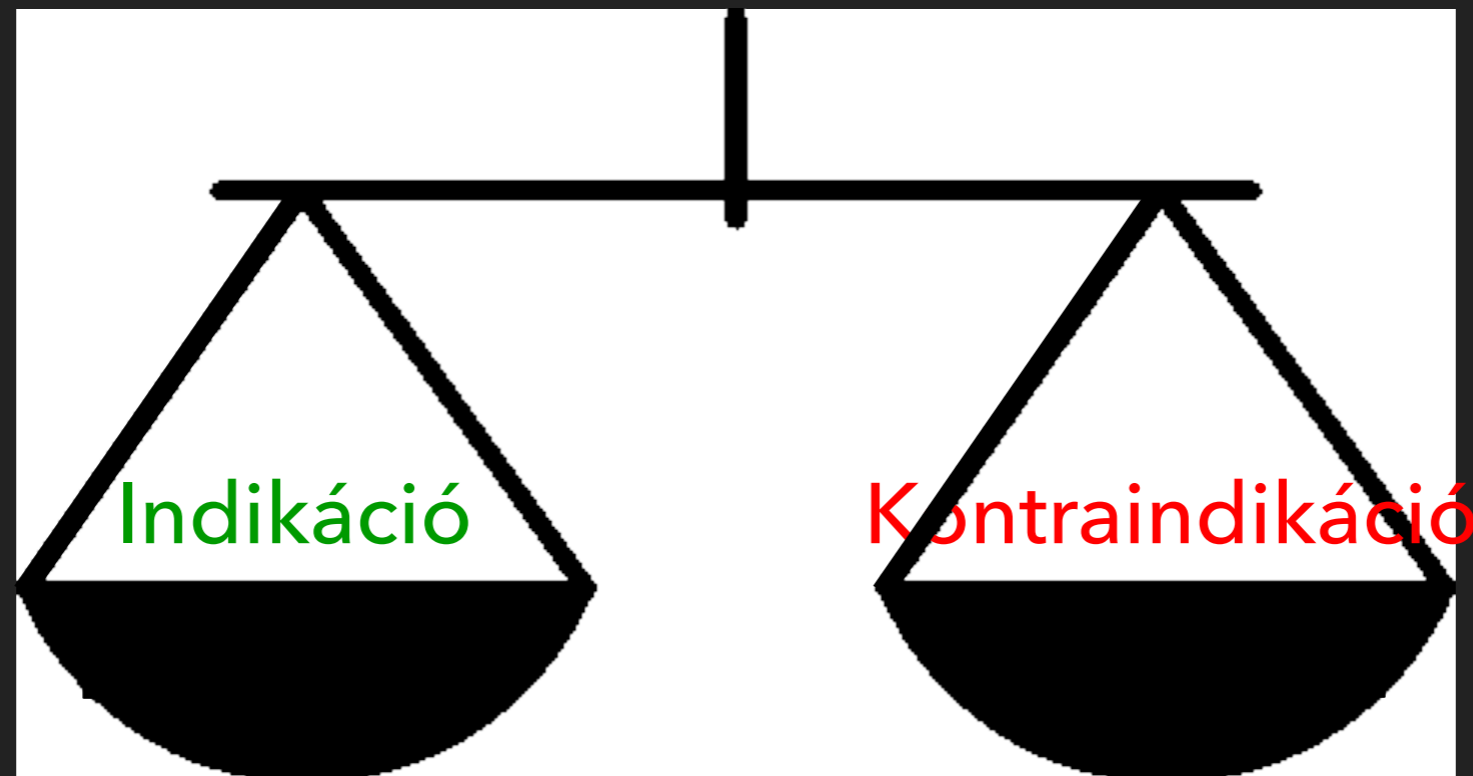
2021.05.26.

GYÓGYSZER MELLÉKHATÁSOK ÉS INTERAKCIÓK JELENTŐSÉGE

- Egyes becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban a kórházban ápolott betegeknél 2.216.000 súlyos gyógyszer mellékhatás jelentkezik, évente több mint 106.000 halálesetet eredményezve
- Ha ez igaz, akkor ez a 4. vezető halálok, 32,3/100.000 lakos (COVID-19: 177/100.000)

<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions>

https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_death_rates_by_country



ANTIPSZICHOTIKUMOK JELLEGZETES MELLÉKHATÁSAI

Table 1 Side effect profiles of selected antipsychotic drugs

Adverse effects	AMI	ARI	CPZ	CLO	HAL	LUR	OLA	PAL	PER	QUE	RIS	SER	ZIP
Anticholinergic effects	0	0	++	+++	0	0	++	0	0/+	+ /+++	0	0	0
Acute parkinsonism	+	+	+	0	+++	+ /+++	0/+	++	++	0	++	0/+	+
Akathisia	+	++	+	+	+++	+ /+++	+	+	++	+	+	+	+ /+++
Tardive dyskinesia	0/+	0/+	++	0	++	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+
Diabetes	0/+	0/+	+++	+++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Weight gain	0/+	0/+	+++	+++	+	0/+	+++	++	++	++	++	++	0/+
Increased lipids	+	0/+	+++	++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Sialorrhea	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Orthostatic hypotension	0/+	0/+	++	++	0	0/+	+	+	+	++	+	++	0
Hyperprolactinemia	+++	0	+	+	++	+	+	+++	++	0	+++	+	+
Increased QTc interval	++	0/+	0/+	++	0+	0/+	0/+	+	+	+	+	++ /+++	++
Sedation	0/+	0/+	++	+++	+	+ /+++	+ /+++	0/+	+	++ b	+	0/+	+
Seizures	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

AMI – amisulpride, ARI – aripiprazole, CPZ – chlorpromazine, CLO – clozapine, HAL – haloperidol, LUR – lurasidone, OLA – olanzapine, PAL – paliperidone, PER – perphenazine, QUE – quetiapine, RIS – risperidone, SER – sertindole, ZIP – ziprasidone, 0: none or equivocal, 0/+: minimal/rare, +: mild/sometimes occurs, ++: moderate/occurs frequently, +++: severe/occurs very often

ANTIPSYCHOTIKUMOK MELLÉKHATÁSAINAK KEZELÉSE

Table 3 Common antipsychotic adverse effects and management strategies

Adverse effects	First choice	Second choice	Third choice	Others/Comments
Dystonias	Anticholinergic medication	Antihistaminic medication	Benzodiazepine	
Parkinsonism (tremor, rigidity, bradykinesia)	Lower dose	Change to antipsychotic with lower risk	Concomitant use of anticholinergic agent	
Akathisia	Lower dose	Change antipsychotic	Concomitant use of beta-blocker	Anticholinergics and benzodiazepines
Tardive dyskinesia	Lower dose	Valbenazine or deutetrabenazine	Ginkgo biloba or clonazepam	
Sialorrhea	Conservative approaches such as sugarless gum during day, towel over pillow at night	Anticholinergic drops (ipratropium or atropine) topically/sublingually		
Sedation	Dose at night before sleep	Lower dose	Change to less sedating antipsychotic	Stimulants have unclear benefit
Prolactin elevation, sexual side effects	Dose reduction	Change to a prolactin-sparing antipsychotic	Add aripiprazole	Phosphodiesterase inhibitors for sexual dysfunction
Orthostatic hypotension	Adjust dose or dosing schedule	Behavioral changes including adequate hydration	Change antipsychotic	Concomitant medication strategies are limited
QT prolongation	Change antipsychotic			Avoid other QT-prolonging agents
Neuroleptic malignant syndrome	Discontinue antipsychotic	Supportive measures including IV hydration and cooling	Dantrolene and bromocriptine	
Neutropenia/agranulocytosis	Discontinue clozapine or other causative agent	Colony-stimulating factors (e.g., filgrastim)		
Impulse control disorders/behavioral addictions	Change antipsychotic			
Myocarditis	Discontinue clozapine or other causative agent			
Weight gain, dyslipidemia	Behavioral modification (diet, exercise)	Change antipsychotic	Metformin	
Anticholinergic effects (dry mouth, blurry vision, tachycardia, constipation)	Lower dose	Change antipsychotic	Treat symptoms, e.g., constipation with osmotic agents, stimulant laxatives; tachycardia with beta-blocker	Limit other anticholinergic agents

GYÓGYSZER-INDUKÁLTA MOZGÁSZAVAROK MEGELŐZÉSE

Zádori et al., Expert Opin Drug Saf, 2015

Primary prevention

0. The prescription of medication with the potential of inducing movement disorders with appropriate indication, dose and duration.

Table 1. The list of pharmacological classes of drugs with the potency of inducing movement disorders.

Group	DIA	DIM	DIT	DID	DIC	DIP	Akathisia	RLS	SS	DITic	NMS	RBD RSWA	Myokimia	PLMS	Myorh
Antidepressants	±	+++	+++	++	+	+	+	+++	++	±		++		++	
Antipsychotics		++	±	++	±	+++	+++	+		++	+++				
Anti-epileptics	+++	++	+	+	++	±		+	±	+					
Antimicrobials	+++	+++	±	±	±	±							±		
Anti-arrhythmics	+++	+	++		±	+						±			
Mood stabilisers	+++		++		+	±		±	±						
Anti-emetics		±	±	++		±	+++				±				
Opioids		+++		±	±			±	++						
Antiparkinsons		+++		±	++			±				±			
Immunosuppressants	+++		+++			±									±
Chemotherapeutics	+++	+	+	±											±
Benzodiazepines	+++	+		+											±
Ca ²⁺ -channel blockers		+		+		++									±
Psychostimulants			±	+	+		±			+					
Hormones	±		++		+			++							
Bronchodilators			+++												
Anaesthetics	±	±		±	±										
Anticholinergics				±	+	±									
VMAT inhibitors			+			±									
Antihyperlipidemics	±					±									±
Antihistamines				+	±										
Central muscle relaxants	±				±										
AChE inhibitors		±		±											
H ₂ receptor blockers				±				±							
Antirheumatics					±										±
NSAIDs		±		±											
Sleeping pills	±														
INFα2A inhibitors															±
Antimetabolites					±										
DA synthesis blockers						±									

We applied the following scoring system: ±: only 1 – 2 case reports/case series; +: 3 – 10 case reports/case series; ++: 10 – 20 case reports/case series or at least one cohort study/randomised control trial/systematic review; +++: more than 30 published case reports/case series or at least two cohort studies/randomised control trials/systematic reviews.

AChE: Acetylcholinesterase; Ca²⁺: Calcium; DA: Dopamine; DIA: Drug-induced ataxia; DIC: Drug-induced chorea; DID: Drug-induced dystonia; DIM: Drug-induced myoclonus; DIP: Drug-induced Parkinsonism; DIT: Drug-induced tremor; DITic: Drug-induced tic; H₂: Histamine-2 receptor; Myorh: Myorhythmia; NMS: Neuroleptic malignant syndrome; PLMS: Periodic limb movements of sleep; RBD: Rapid eye movement (REM) behavior disorder; RLS: Restless legs syndrome; RSWA: REM sleep without atonia; SS: Serotonin syndrome; VMAT: Vesicular monoamine transporter.

Secondary and tertiary prevention

1. Seeing a patient with movement disorder.
2. Identifying the dominant component.
3. Searching for secondary causes including drug-induced forms.
4. Listing all candidate medications if a drug-induced form is suspected.
5. Grading the candidate medications according to their potential to cause the identified movement disorder.
6. Cessation of medication use where it is possible.
if not possible
7. Dose reduction of the offending agents.
if not possible
8. Substituting the offending agent with a substance having better side effect profile.
9. Trying possible pharmaceutical treating options.
if the movement disorder is still present
10. Regular control of the neurological condition of the patient.

ANTIPSZICHOTIKUMOK SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOKBAN ÉS INDIKÁCIÓKBAN

- **Idősebb populáció** különösen érzékenyen reagálhat az antipszichotikumokra, **kifejezett mértékben** jelentkezhetnek a **mellékhatások**

Leon et al., Curr Psychiatry Rep, 2010

- **Demenciához** társuló agitáció/agresszív viselkedés esetén, ha csak lehet, az **antipszichotikumok** alkalmazásának **mellőzése** javasolt (alacsony evidenciaszint)

Frederiksen et al., Eur J Neurol, 2020

- Amikor viszont az feltétlenül szükséges, akkor a kezelés haloperidollal szemben **atípusos antipszichotikumokkal** történjen (igen alacsony evidenciaszint)

Frederiksen et al., Eur J Neurol, 2020

- Ha nincs jelen parkinsonismus, akkor első vonalban **risperidon** alkalmazható

Frederiksen et al., Eur J Neurol, 2020

- A **cerebrovascularis események gyakorisága** antipszichotikum kezelés mellett **megnő** nem csak demens betegekben, hanem önmagában **idős populációban is**

Sacchetti et al., Drug Saf, 2010

- **Epilepsziabetegség** esetén **megfelelő indikáció** fennállása esetén óvatos adagolás mellett **nagyobb a várható haszon, mint az epilepsziás rosszullétek jelentkezésének veszélye**

Koch-Stoecker et al., Epilepsia, 2002

DELIRIUM KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK

A delirium primeren a tudati integritás hirtelen (órák-napok alatt) kialakult organikus eredetű zavara, mely hyper- és hypoaktív viselkedési jegyeket egyaránt magába foglalhat

- I** - **infekció** (pl. pneumonia, húgyúti infekció)
- W** - **megvonás** (pl. benzodiazepinek, alkohol)
- A** - **akut metabolikus** (pl. elektrolitzavar, sav-bázis zavar, vese- vagy májelégtelenség, pancreatitis, cukorháztartás zavar)
- T** - **trauma** (nem csak koponya)
- C** - **KIR lézió** (pl. tumor, meningitis, encephalitis)
- H** - **hypoxia vagy hypercapnia**
- D** - **hiány** (pl. folyadék, fehérje, kalória, B12 vitamin)
- E** - **endokrin** (pl. pajzsmirigy hormonok, kortizol)
- A** - **akut vascularis** (agyinfarktus, vérzés, szívinfarktus, malignus hypertensio, hypotensio)
- T** - **toxinok és drogok** (antikolinerg hatással rendelkező szerek, opioidok, kortikoszteroidok, metoclopramid)
- H** - **nehézfémek**

DELIRIUM KEZELÉSE

- Egy közelmúltban megjelent metaanalízis szerint az **intenzív osztályon** delirium kezelésére alkalmazott **haloperidol nem javítja a kimenetelt** a placebóhoz képest
Zayed et al., J Crit Care, 2019
- Ebben a betegcsoportban az alfa₂ agonista **dexmedetomidin** bizonyult leghatékonyabbnak, melyet az atípusos antipszichotikumok, opioidok, illetve a típusos antipszichotikumok követtek Burry et al., Cochrane Database Syst Rev, 2019
- Palliatív ellátásban részesülő betegek esetén is bizonyításra került, hogy a **benzodiazepinek** csak akkor jönnek szóba, **ha az antipszichotikumok kontraindikáltak vagy alkoholos delirium áll fenn** Gaertner et al., Ann Palliat Med, 2019
- **Posztoperatív delirium megelőzése** vonatkozásában is a fenti ajánlásoknak megfelelő ellátás (**dexmedetomidin**) Pluta et al., Int J Environ Res Public Health, 2020

GYÓGYSZER-INDUKÁLTA PARKINSONISMUS

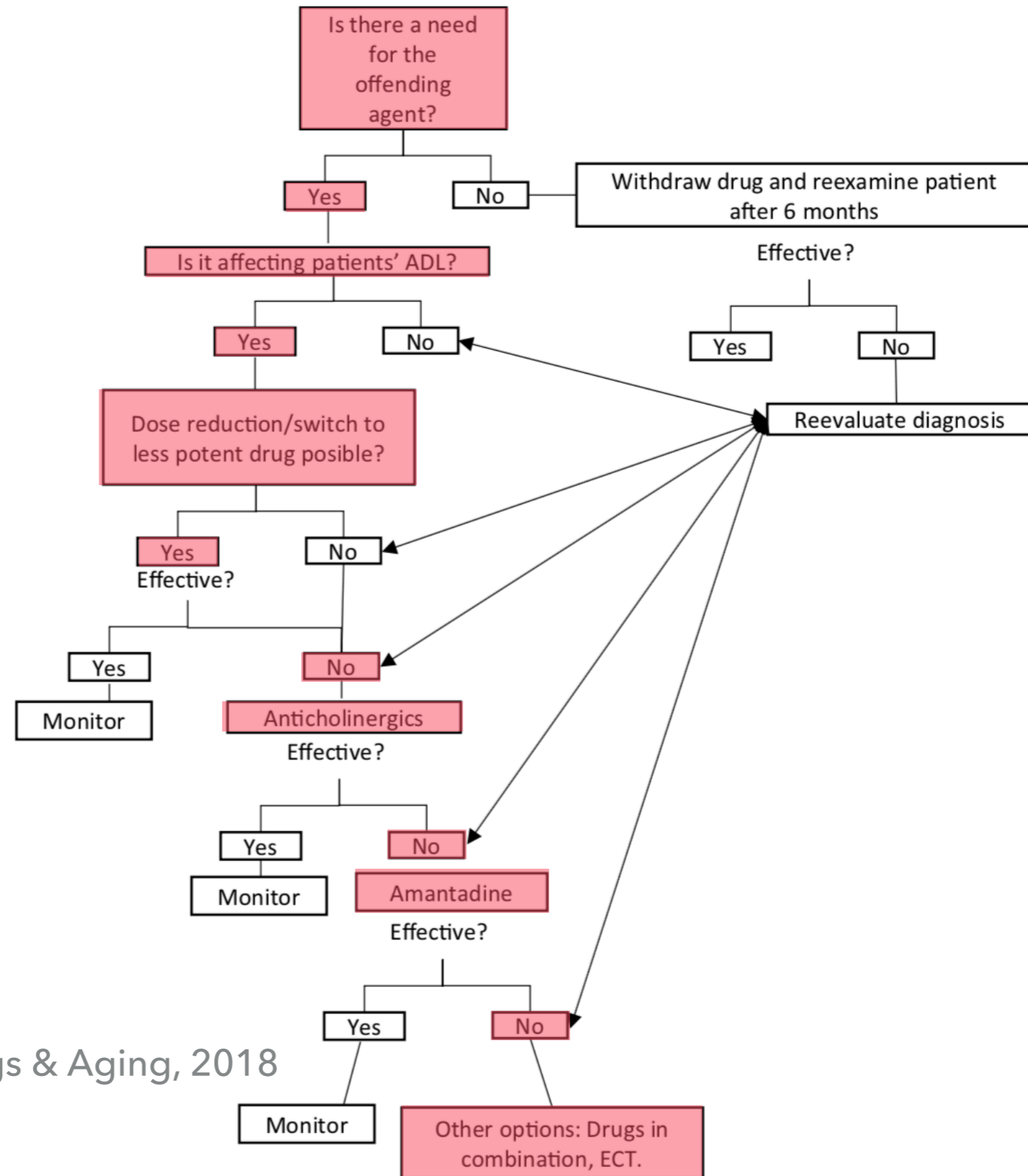
Zádori et al., Expert Opin Drug Saf, 2015

Estevez-Fraga et al., Drugs & Aging, 2018

- Az egyik legfontosabb kritérium a **parkinsonismus hiánya a kiváltó gyógyszer alkalmazása előtt**
- **A tüneteknek a kiváltó gyógyszer elhagyását követően 6 hónapon belül meg kell szűnniük**, de az esetek akár **20%-ában perzisztens tünetek** lehetnek
- A **parkinsonismus** 2-3. leggyakoribb oka (az összes eset **~10-30%-a**)
- Az **antipszichotikumot szedő betegek kb. 15%-ánál** alakul ki parkinsonismus, mely 60 év felett elérheti akár az 50%-ot is (társuló neurokognitív zavar esetén gyakoribb)
- **Diagnózist** segítő tényezők:
 - **tünetmegjelenés** a gyógyszer-indítást követő **3 hónapon belül**
 - **szimmetrikus** tünetmegjelenés
 - a nyugalmi tremor relatív hiánya
 - **oromandibularis dyskinesziák** vagy **akathisia** együttes jelenléte
 - jellegzetes nem-motoros tünetek ritkán
 - **csökkent vagy hiányzó levodopa-reszponzibilitás**
 - **DaT-SCAN** hasznos lehet (alkalmazási előíraton túl)
 - továbbá ¹²³I-MIBG szcintigráfia vagy transcanialis substantia nigra UH jön szóba
- Az esetek **25%-a komplikált formának** minősíthető (toxikus hatás?)
- **Parkinsonismus-hyperpyrexia syndroma**: antiparkinson-szerek hirtelen elhagyásakor

A GYÓGYSZER-INDUKÁLTA PARKINSONISMUS KEZELÉSI ALGORITMUSA

Fig. 1 Algorithm for the treatment of drug-induced parkinsonism. *ADL* activities of daily living, *ECT* electroconvulsive therapy



Estevez-Fraga et al., Drugs & Aging, 2018

TARDÍV DYSKINESIÁK

Zádori et al., Expert Opin Drug Saf, 2015

- Def.: **antipszichotikum indukált, késleltetett megjelenésű iatrogén mozgászavarok** (sztereotípiák, dystonia, akathisia, tic, tremor, myoclonus, chorea, parkinsonismus, sürgősségi megvonási szindróma; III. generációsok is!!!; a kezelések 20%-ában)
- **Legfontosabb rizikófaktorok** (az antipszichotikum kezelés mellett):
 - **a kezelés hossza és dózisa**
 - idősebb életkor
 - afro-amerikai származás
 - diabetes mellitus
 - acut dystoniás reakció vagy parkinsonismus
- Tardív szindrómát (a mozgászavaron felül paraesthesia, fájdalom is lehet) **antidepresszánsok, antiparkinson szerek, hangulatstabilizálók és kalcium csatorna blokkolók** is okozhatnak
- Terápia: **megelőzés!!!**
(VMAT inhibitorok, amantadin, benzodiazepinek, antikolinerg szerek, béta-blokkolók, antiepileptikumok, botulinum toxin, DBS)

MALIGNUS NEUROLEPTIKUS SZINDRÓMA

Zádori et al., Expert Opin Drug Saf, 2015

- **Definíció:** **antidopaminerg szerek dózis-eszkalációja (A) vagy hirtelen elhagyása (B)** által kiváltott idioszinkráziás reakció
 - láz, vegetatív tünetek, tudatzavar, **mozgászavarok** (rigiditás, tremor, dystonia, myoclonus), emelkedett szérum CK, májenzimek, leukocytosis, elektrolit zavar, vesefunkciós és véralvadási zavar
 - kezelésként a kiváltó ágens azonnali elhagyása (A) vagy dopaminagonisták (A, B), esetleg dantrolene vagy benzodiazepinek alkalmazása a szupportív kezelés mellett

TIAPRID HELYE A NEUROLÓGIAI GYAKORLATBAN

- A tiaprid egy benzamid derivatívum, amely **kiemelten szelektív antagonistá** hatással rendelkezik a **striatalis D₂** receptorokhoz, de még nagyon dózisokban is csak a receptorok kevesebb, mint 80%-ához kötődik, ezért csak **igen ritkán okoz gyógyszer-indukálta mozgászavarokat** Dose et Lange, Pharmacopsychiatry, 2000
- Terápiás javallatok: injekció (i.m., i.v.): **agitált és agresszív állapotok** kezelése, különösen alkoholmegvonási tünetek esetén és idős korban; tabletta: + **chorea, tic-ek, Gilles de la Tourette szindróma** alkalmazási előirat
- A kezelés hatékonyan **javította az agitációt, alvászavarokat, agresszív viselkedést, zavartságot és irritabilitást** a **demens betegek 69%-ában**, illetve a **cerebrovascularis kórképekben szenvedők 77%-ában** Dose et Lange, Pharmacopsychiatry, 2000
- Oralis adagolás mellett is legkésőbb **90 perc** alatt eléri a **plazma csúcskoncentrációt**, **eliminációs féléletideje** (vese) **2,6-4 óra** (idősekben 5,3 óra; olanzapin: 21-54 óra)
Dose et Lange, Pharmacopsychiatry, 2000
- Idős **demenciával** élő betegekben az agresszív viselkedés és irritabilitás kezelésében a **haloperidollal ekvivalens hatékonyság**, viszont **jobb mellékhatás profil**
Dose et Lange, Pharmacopsychiatry, 2000

AZ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK FONTOSABB GYÓGYSZERINTERAKCIÓI

Table 4 Summary of the effects of selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) on second-generation antipsychotics (SGAs)

SSRI	SGA	Comments
Fluoxetine	Clozapine	40–70 % ↑ in plasma clozapine concentrations [79, 80]
	Risperidone	↑ plasma risperidone and active moiety concentrations, Parkinson's side effects noted in a few patients [81]
Fluvoxamine	Clozapine	5- to 10-fold ↑ in plasma clozapine concentrations in patients with dose-dependent fluvoxamine effects [85–88]
	Olanzapine	1- to 2-fold ↑ in serum olanzapine concentrations and dose-dependent effects [89–91]
	Quetiapine	159 % ↑ in quetiapine <i>C/D</i> ratio noted, most likely due to CYP3A4 inhibition [64, 66, 69]
Paroxetine	Clozapine	↑ plasma clozapine levels similar to fluoxetine [80]
	Risperidone	↑ total active moiety concentrations with dose-dependent effects ↑ extrapyramidal side effects and Parkinson's side effects in some patients [94]
Sertraline	Clozapine	↑ plasma clozapine levels similar to fluoxetine [80]
	Risperidone	Sertraline 50 and 100 mg doses had no changes in total drug <i>C_{ps}</i> , but 150 mg/day was reported to ↑ total drug <i>C_{ps}</i> by 36 % in 1 patient and by 52 % in another [96]

C/D concentration/dose ratio, *C_{ps}* serum drug concentration, *CYP* cytochrome P450, ↑ increase(d), ↓ decrease(d)

Table 5 Summary of drug–drug interactions between mood stabilizers and second-generation antipsychotics (SGAs)

Drug	SGA	Pharmacokinetic effects of mood stabilizer on SGA
Carbamazepine	Clozapine	Plasma clozapine concentrations ↓ 50 % [99, 100]
	Risperidone	Total active moiety concentrations ↓ 50 %, risperidone <i>CL</i> ↑ 2-fold [61, 101]
	Olanzapine	Median serum concentration ↓ by about 59 % and <i>C/D</i> ratio ↓ 71 % [104, 105]
	Quetiapine	<i>C/D</i> ratio dramatically ↓ 9-fold, <i>CL</i> ↑ 7.49-fold [109]
	Ziprasidone	<i>AUC</i> ↓ 36 % with modest induction [111]
	Aripiprazole	Mean <i>AUC</i> ↓ 71 % and <i>CL</i> ↑ 4-fold [112]
Lamotrigine	Clozapine	No significant changes [114]
	Risperidone	No significant changes [114]
	Olanzapine	No significant changes detected in 2 in-depth pharmacokinetic studies [115, 116]
Phenobarbital	Clozapine	Significantly ↓ plasma concentrations; when phenobarbital was discontinued, a 56 % ↑ in the plasma clozapine concentration was seen [119, 120]
Phenytoin	Quetiapine	<i>CL</i> ↑ 5-fold [121]
Valproic acid	Clozapine	Variable results reported (↑ and ↓) [79, 124–126]
	Risperidone	No significant changes [101]
	Olanzapine	Plasma concentrations ↓ 53 % with ↑ psychosis in 3/4 patients, another study reported a 20 % ↓ in plasma concentrations [127, 128]
	Aripiprazole	<i>AUC</i> ↓ 26 % with <i>CL</i> ↑ 24 % [129]

AUC area under the plasma concentration–time curve, *C/D* concentration/dose ratio, *CL* clearance, ↑ increase(d), ↓ decrease(d)

ANTIDEPRESSZÁNSOK FONTOSABB GYÓGYSZERINTERAKCIÓI

SSRI	Significant pharmacokinetic interactions (increased plasma levels and potential adverse effects)	Significant pharmacodynamic interactions
Fluvoxamine – a potent inhibitor of CYP 1A2, 2C19 and weak inhibitor of 3A4 and 2C9	Agomelatine* Some benzodiazepines (eg diazepam, alprazolam and bromazepam) Caffeine + Clozapine* Duloxetine* Haloperidol Melatonin Olanzapine + Proton pump inhibitors Phenytoin* Quetiapine Theophylline* Tricyclic antidepressants* (eg amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, maprotiline and trimipramine) Warfarin*	Potential serotonin syndrome when combined with: Other serotonin-enhancing antidepressants Tramadol Fentanyl Buspirone St John's Wort Lithium Ondansetron Linezolid Increased risk of bleeding (particularly upper GI bleed) with: NSAIDs Warfarin and other anticoagulants Antiplatelets
Fluoxetine, paroxetine – potent inhibitor of CYP 2D6	Aripiprazole Atomoxetine Carvedilol Clozapine + Donepezil Galantamine Metoprolol Risperidone + Tricyclic antidepressants* (eg amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, maprotiline and trimipramine)	Other pharmacodynamic interactions to consider: Other drugs which can also cause sexual dysfunction (antipsychotics), GI effects (acetylcholinesterase inhibitors) or hyponatraemia (thiazide diuretics).
Sertraline	Clozapine+ Unlikely to cause other clinically significant pharmacokinetic drug interactions	
Citalopram, escitalopram	Unlikely to cause clinically significant pharmacokinetic drug interactions but contraindicated with other drugs which can prolong QT interval.	
*Avoid – high risk combination either due to the clinical significance or the potential toxicity of the affected drug + Use with caution – monitor the combination closely for any adverse effects		

Table 1. Summary of significant SSRI drug–drug interactions

Significant pharmacokinetic interactions	Significant pharmacodynamic interactions
May increase the plasma levels of TCAs Bupropion (can double the plasma levels of desipramine) Cimetidine Cinacalcet Fluoxetine Fluconazole Fluvoxamine Duloxetine (a 2.9-fold increase in desipramine has been demonstrated) Mirabegron Paroxetine Propafenone Venlafaxine (largely theoretical) Terbinafine Ritonavir (at higher doses only)	Potential serotonin syndrome when combined with: Other serotonin-enhancing antidepressants Tramadol Fentanyl Buspirone St John's Wort Lithium Ondansetron Linezolid Caution in pre-existing cardiac disease or with other drugs which effect cardiac function (antiarrhythmics) Caution in epilepsy and with other drugs which lower the seizure threshold (eg antipsychotics) Caution with other drugs which are sedative and have anticholinergic properties (eg constipation, blurred vision, confusion)
May reduce the plasma levels of TCAs Carbamazepine	

Table 2. Summary of significant TCA drug–drug interactions

SZEROTONIN SZINDRÓMA

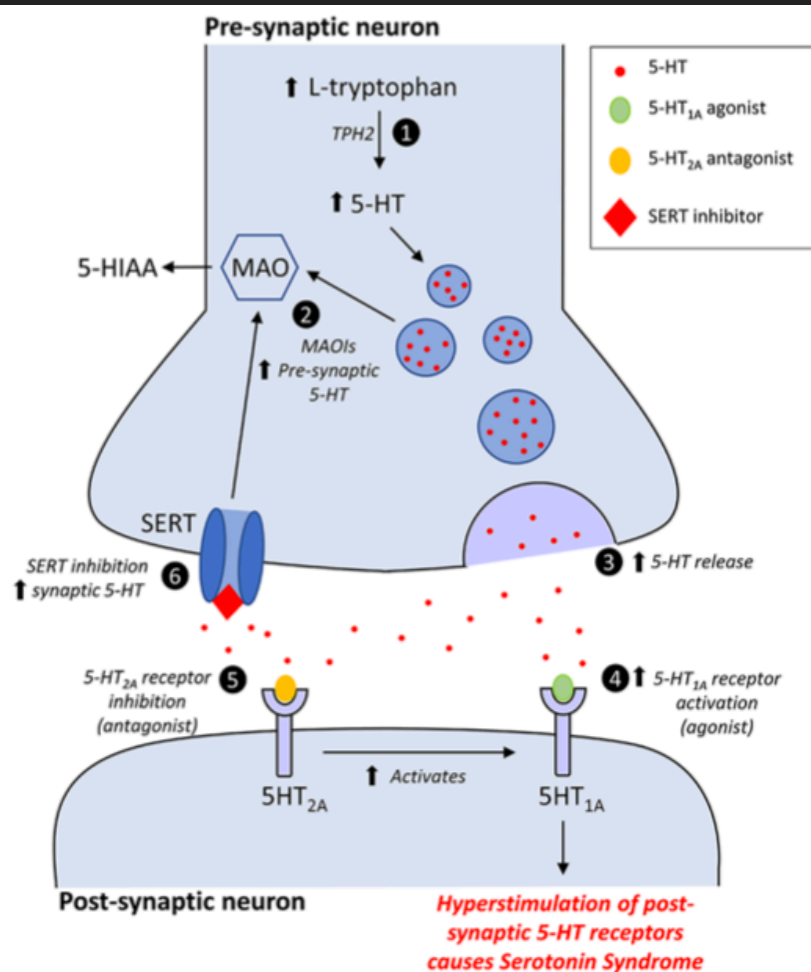


Figure 1. Mechanisms of serotonin syndrome: (1) Increased levels of L-tryptophan will lead to increased levels of endogenous 5-HT; a step catalysed by the enzyme tryptophan hydroxylase 2 (TPH2). (2) Increased presynaptic concentrations of 5-HT due to inhibition of serotonin metabolism by MAOIs. (3) Increased 5-HT release by drugs including amphetamines and their derivatives, cocaine, MDMA, and levodopa. (4) Direct or indirect activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. (5) Direct or indirect antagonism of postsynaptic 5-HT_{2A} receptors is thought to enhance the effect of 5-HT_{1A} agonists. (6) Increased synaptic levels of 5-HT due to inhibition of the SERT by reuptake inhibitors such as SSRIs, and TCAs. MAOIs indicate monoamine oxidase inhibitors; MDMA, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine; SERT, serotonin reuptake transporter protein; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressant.

Table 1. Drugs associated with serotonin syndrome.

MECHANISM	DRUGS ASSOCIATED WITH SS
Increased 5-HT synthesis	Dietary supplements: Tryptophan
Inhibition of 5-HT metabolism	MAOIs: include safinamide, selegiline, rasagiline, phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid, moclobemide, linezolid, tedizolid, methylene blue, procarbazine, and Syrian rue [<i>Peganum harmala</i> and harmine]
	Herbal supplements: St. John's wort [<i>Hypericum perforatum</i>]
	DNRI: include buspirone
Increased release of 5-HT	Drugs of abuse: cocaine, MDMA ('Ecstasy')
	Amphetamine and derivatives: include phentermine, fenfluramine, and dexfenfluramine
	Cold remedies: dextromorphan
Activation of 5-HT ₁ receptors	DNRI: buspirone
	Triptans: include almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, and zolmitriptan
	Ergot derivatives: include ergotamine and methylergonovine
	Opiates: fentanyl and meperidine
	Drugs of abuse: LSD
Antidepressants/mood stabilisers: mirtazapine, trazodone, and lithium	
Antagonism of 5-HT _{2A} receptors	Second-generation antipsychotics: include quetiapine, risperidone, olanzapine, clozapine, and aripiprazole ^{20,43}
Inhibition of 5-HT uptake from synaptic cleft	Amphetamine and derivatives: include phentermine, fenfluramine, and dexfenfluramine
	Drugs of abuse: cocaine and MDMA ('Ecstasy')
	SSRIs: include citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline
	SNRIs: include venlafaxine, duloxetine, milnacipran, and desvenlafaxine
	TCAs: amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline, and trimipramine
	DNRI: include buspirone
	Opioids: include levomethorphan, levorphanol, meperidine, methadone, pentazocine, pethidine, tapentadol, and tramadol
	5-HT ₃ receptor antagonists: ondansetron, and granisetron
	Antihistamines: chlorphenamine
	Herbal supplements: St. John's wort [<i>Hypericum perforatum</i>]
Cold remedies: dextromorphan	

RAZAGILIN ÉS ANTIDEPRESSZÁNSOK EGYÜTT



Interactions between your drugs

Major

FLUoxetine < > rasagiline

Applies to: fluoxetine, rasagiline

GENERALLY AVOID: By inhibiting serotonin metabolism, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) may potentiate the pharmacologic activity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and increase the risk of serotonin syndrome, which is a rare but serious and potentially fatal condition thought to result from hyperstimulation of brainstem 5-HT_{1A} and 2A receptors. Symptoms of the serotonin syndrome may include mental status changes such as irritability, altered consciousness, confusion, hallucinations, and coma; autonomic dysfunction such as tachycardia, hyperthermia, diaphoresis, shivering, blood pressure lability, and mydriasis; neuromuscular abnormalities such as hyperreflexia, myoclonus, tremor, rigidity, and ataxia; and gastrointestinal symptoms such as abdominal cramping, nausea, vomiting, and diarrhea. The extent to which rasagiline, a selective MAO-B inhibitor, may interact with SSRIs is unknown. In rasagiline clinical trials, concomitant use of fluoxetine or fluvoxamine was prohibited, although the use of some antidepressants, including citalopram (20 mg/daily), sertraline (100 mg/daily) and paroxetine (30 mg/daily), was allowed. A total of 141 rasagiline-treated patients were exposed to SSRIs in these trials. However, the exposure, both in dosage and number of subjects, was not adequate to rule out the possibility of a potential interaction. In the postmarketing period, non-fatal cases of serotonin syndrome have been reported in patients receiving rasagiline in combination with antidepressants.

A SZEROTONIN SZINDRÓMA TÜNETEI

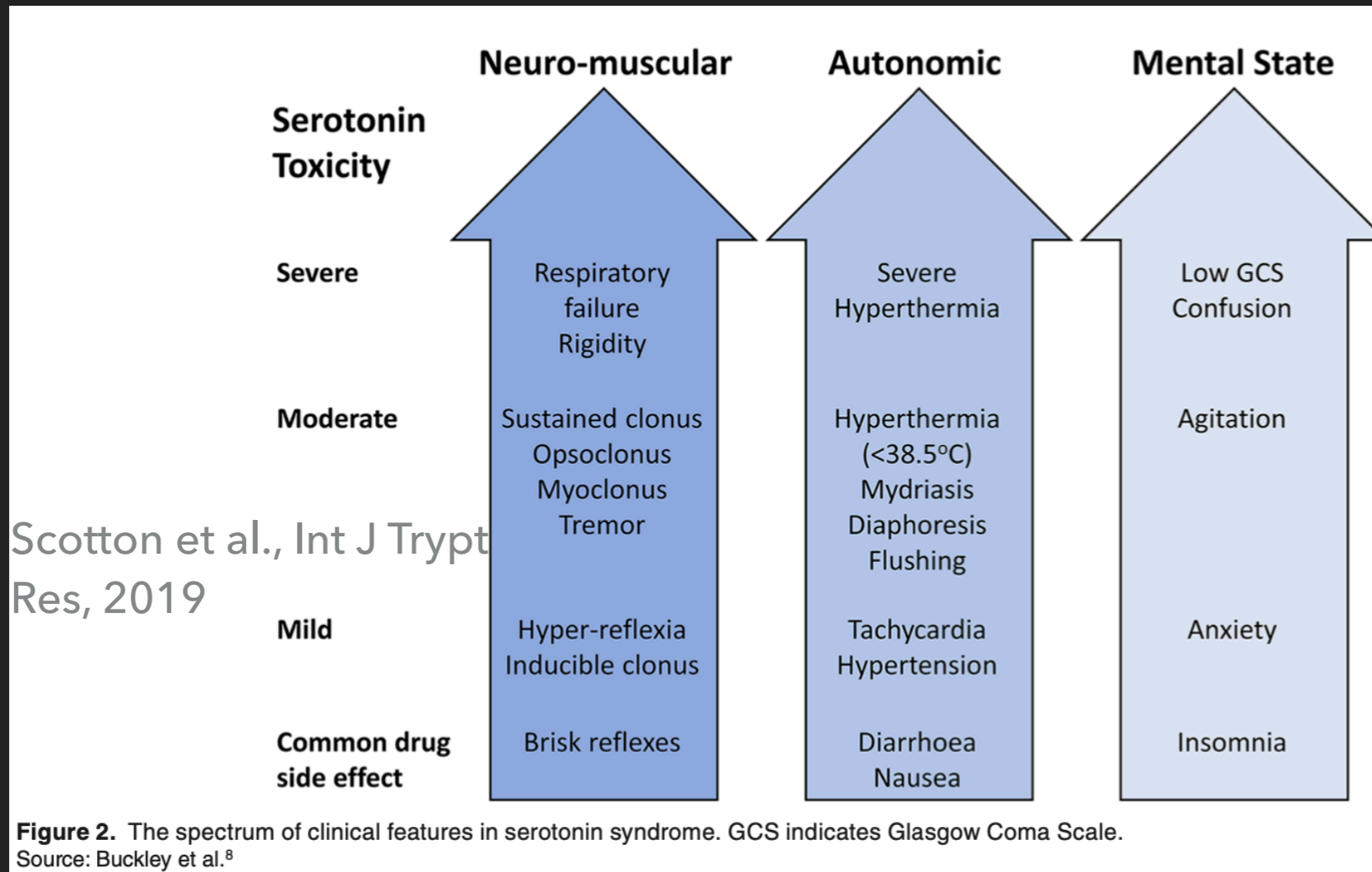


Figure 2. The spectrum of clinical features in serotonin syndrome. GCS indicates Glasgow Coma Scale. Source: Buckley et al.⁸

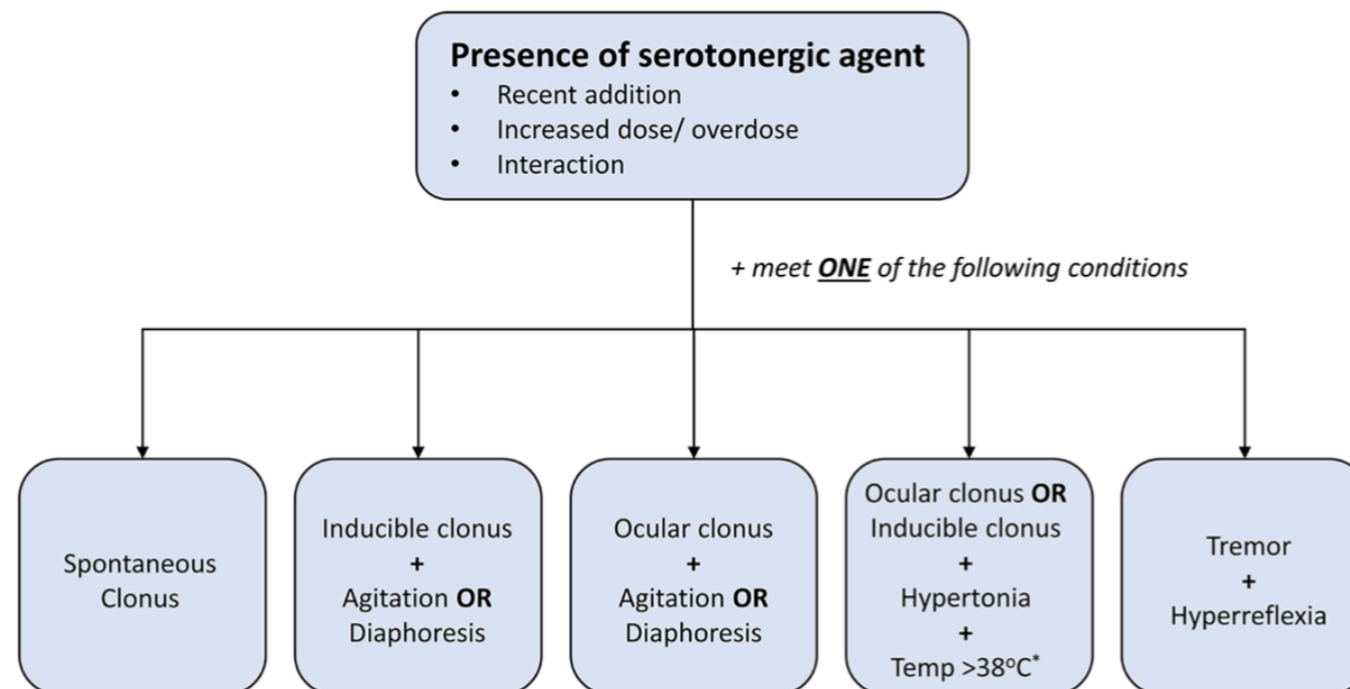


Figure 3. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: for diagnosing serotonin syndrome. Note that the requirement for the presence of some form of neuromuscular excitation, the sine qua non for a diagnosis of serotonin syndrome. *The presence of temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ and/or marked hypertonia or rigidity (especially truncal) indicates severe SS with a risk of progression with respiratory compromise.

A SZEROTONIN SZINDRÓMA KEZELÉSE

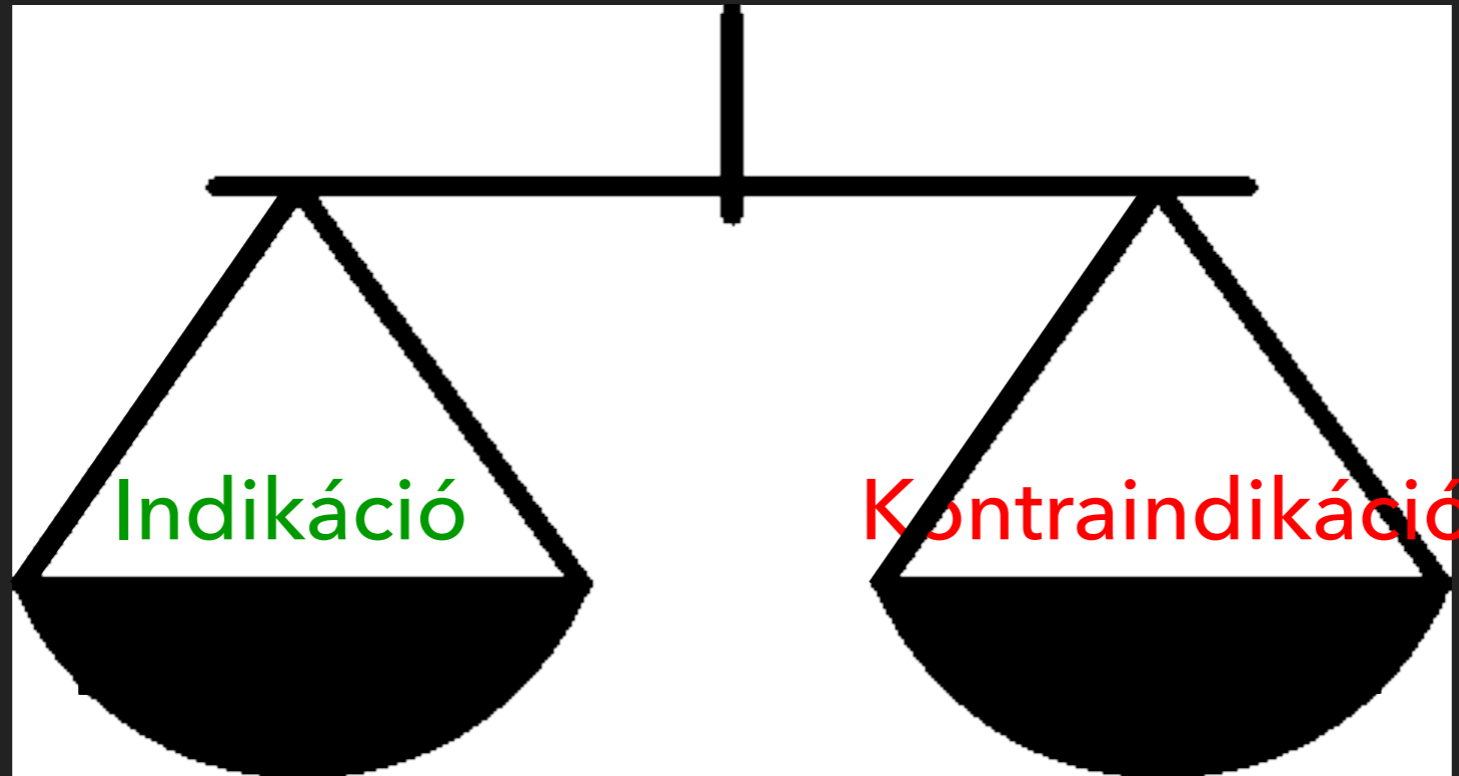
- kezelésként a kiváltó ágens azonnali elhagyása, ha ez nem elég, benzodiazepinek (diazepam-Seduxen) vagy nem specifikus széles spektrumú szerotonin antagonisták (5-HT_{1A} , 5-HT_{2A} , 5-HT_{2B} , 5-HT_{2C} , 5-HT_{2C} , 5-HT_3 , 5-HT_6 , 5-HT_7) hatással is rendelkező H1 receptor antagonisták (cyproheptadine-Peritol) alkalmazása

Zádori et al., Expert Opin Drug Saf, 2015

ESETISMERTETÉS

- V. E. 50 éves nőbeteg
- Hozzávetőlegesen 2015-ben jelentkezett fej-, kéz- és lábtremora. Pszichiátriai gyógykezelés alatt is nagyrészt azóta áll. Panaszok az évek alatt fokozatosan romlottak, mindennapi funkciók elvégzésében jelentősen korlátozzák.
- Rendszeresen szedett gyógyszerek:
 - Huma-Pronol 40 mg 2x1 tbl.
 - Xanax 0,5 mg 3x2 tbl.
 - **Duciltia 60 mg reggel 1 caps.**
 - **Duciltia 30 mg este 1 caps.**
 - Tiager 100 mg 2x1 tbl.
 - **Trittico 150 mg este 1 tbl.**
 - **Scippa 10 mg reggel 1 tbl.**
 - Sertan 1x1 tbl.
- Neurológiai iránydiagnózis: cervicalis dystoniával társuló esszenciális tremor
- Kezelés: a pszichiátriai szerek racionalizálását követően (Duciltia 90 mg) botulinum toxin kezelés egyelőre részleges hatással

ÖSSZEFOGLALÁS



A másodlagos okok azonosítását/kizárását követően elsősorban törekedjünk az non-farmakális kezelési lehetőségekre, amennyiben ez nem elég fokozatos dózisztitrálás, majd regresszió esetén óvatos deeszkaláció

Felekezeti alapadatok

Vallás	1930	1949	1992	1998	2001	2011	változás 2001 és 2011 között
Római katolikus	67,1%	70,5%	67,8%	57,8%	51,87%	37,15%	▼
Nem válaszolt					10,83%	27,16%	▲
Felekezeten kívüli		0,1%	4,8%	18,5%	14,55%	18,18%	▲
Református egyház	20,9%	21,9%	20,9%	17,7%	15,91%	11,61%	▼
Evangélikus	6,1%	5,2%	4,2%	3,9%	2,99%	2,16%	▼
Görögkatolikus					2,64%	1,80%	▼
Jehova tanúi					0,21%	0,32%	▲
Baptista					0,17%	0,18%	▲
Hit Gyülekezete					0,04%	0,18%	▲
Ortodox					0,14%	0,14%	—
Izraelita	5,1%	1,5%		0,20%	0,13%	0,11%	▼
Buddhista					0,05%	0,10%	▲
Egyéb és ismeretlen	0,7%	0,7%	2,2%	1,90%	0,11%	0,91%	▲

A 2001. és 2011. évi népszámlálás adatai [szerkesztés]

A tanulmányok többsége a depresszió és szorongás csökkent prevalenciáját mutatta vallásos egyéneknél

Koenig, Can J Psychiatry, 2009

https://hu.wikipedia.org/wiki/Magyarország_népességének_vallási_megoszlása

zadori.denes@med.u-szeged.hu