

# A BIOLÓGIAI MEMBRÁNOK JELENTŐSÉGE A PSZICHIÁTRIAI TERÁPIÁBAN

LIPCSEY ATTILA

Fővárosi János Kórház Neuro-psychiatriai Osztály

A pszichiátriai betegségek kezelésében szinte forradalom következett be alig 3 évtizede. Az ötvenes évek elején kerültek bevezetésre a nagy hatású, skizofréniát gyógyító tranquillans gyógyszerek és terjedtek el az egész világon. Néhány esztendővel később a hatvanas évek kezdetén az affektív pszichózisok gyógyítására szolgáló gyógyszerek kerültek felfedezésre. Kb. 3 évtizede vezették be az affektív pszichózisok profilaxisában oly fontos Litium terápiát is.

A pszichiátriai gyógyszeres terápia igen sok membrán vonatkozással rendelkezik.

A biológiai pszichiátriai módszerek térhódítása következtében az egész világon elterjedtek a gyógyszeres kezelési eljárások, s jellemző egy adat, hogy alig több mint egy évtizede a világon már 250 millió emberszedett tranquillanst. Ez döbbenetesen nagy szám, s ha figyelembe vesszük, hogy ez a szám állandóan emelkedik, még inkább az (1).

Fontos figyelembe vennünk, hogy a pszichofarmakonokkal végzett terápiák során olyan betegségek váltak gyógyíthatóvá, melyeket hosszú évtizedeken keresztül nem tudott az emberiség befolyásolni. Korábban voltak olyan nézetek, hogy a skizofréniák és az affektív pszichózisok inkurábilis kórformák: nem gyógyíthatók. E betegségek a populációt igen nagymértékben érintik, minthogy a skizofréniák száma a lakosságnak közel 1%-át teszi ki, az affektív pszichózisok pedig 2–4%-át. Figyelembe kell venni azt a fontos körülményt is, hogy ezen pszichiátriai betegségek a munkaképes életkorú egyéneket tizedelték meg, lehetetlenné téve társadalmi beilleszkedésüket és munkavégzésüket. Egyidejűleg igen nagy költséget jelentettek minden állam számára. Jellegzetes adat, hogy például az USA-ban az összes kórházi ágyhoz viszonyítva korábban a pszichiátriai ágyak száma 60–70% volt. Ez tartós, egy életre szóló hospitalizációval volt kapcsolatos. Statisztikai felmérések szerint a modern terápia bevezetése óta közel felére zsugorodott a kórházi osztályon ápolts pszichotikusok száma.

A központi idegrendszerre ható gyógyszereknek a hatás helyére kell jutniuk, sajátos tény azonban — s erre utalnak az izotóp mérések — hogy pszichofarmakonok jóval lassabban jutnak be az agyszövetbe, mint egyéb szervekbe. Azt várhatnánk a vér-agyagát és liquor-agyagát membrán vonatkozása-

sok miatt, hogy a pszichofarmakonok koncentrációja a liquor cerebrospinalisban magasabb: a beállt egyensúlyi állapotban azonban a vérplazmához viszonyítva a liquor értékek mindig alacsonyabbak.

Ez a jelenség tapasztalható az affektív pszichózisokban profilaktikus gyógyszerként alkalmazott Litium ionok esetében is. A mérések szerint a bevett Litium teljes mértékben abszorbeálódik a vérbe és 95%-a a vizelettel ürül ki már a felvétel után 2 órával. Az agyszövetben a Litium ion koncentrációja csak 22–26 órával az intravénás injekció beadása után lesz maximális. Ez a lassú penetráció a vér-agyagát alacsony permeabilitására utal. Saját méréseink szerint, ha a beteg csak egészen rövid ideig — pl. 2 napig — szedi a gyógyszert magasabb dózisban, akkor a szérum Litium szint 0,4 maeq/l, az ehhez tartozó liquor szint 0,1 maeq/l. Méréseink szerint a liquor-szérum arány értéke 0,25 körüli érték, s ez jó összhangban van az irodalmi adatokkal. Krónikus Litium szedésnél azonban ez az arány változást mutat, ilyenkor a liquor szérum arány 0,33–0,5-nek megfelelő érték. Úgy tűnik, hogy vér/cerebrospinalis permeabilitás probléma nemcsak „odafelé” érvényes, hanem „visszafelé” is. Ennek fontos jelentősége van a — szerencsére ritkán előforduló — Litium intoxikáció esetében is. Ezzel magyarázható ugyanis, hogy az intoxikáció általában elhúzódó klinikai képet mutat, s általában csak 2–3 nap után következik be a klinikai állapotban a rendeződés, illetve a Litium szint nullára történő csökkenése, force-diuresis és intenzív Na bevitel ellenére is.

A Litium terápia bár a pszichiátriai terápia fontos része, egyéb szervek vonatkozásában is jelenthet membranológiai problémát. Mivel a Litium csak-

1. táblázat

Szérum litium szint értékek	
mg%	Betegek száma
0,5–1,0	3
1,0–1,5	4
1,0	átlag

2. táblázat

Életkor	Betegek száma
30–40	2
41–50	2
51–60	1
61–70	2
Betegek átlag életkora 50 év	

3. táblázat

Kezelés időtartama hónapokban	Betegek száma
6	1
6–12	3
13–18	2
19–24	1

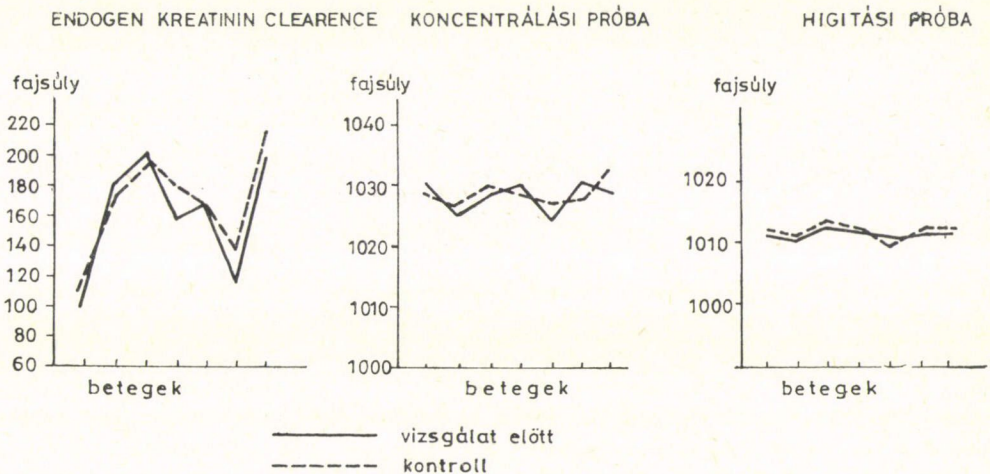
Átlagos kezelési idő:  
12 hónap



nem teljes mértékben a veséken keresztül ürül ki, igen fontos a hosszú időig tartó Litium terápiánál a vesefunkciók rendszeres ellenőrzése. A dolog lényegéből következik, hogy a profilaktikus Litium adásának hosszú éveken, ill. évtizedeken keresztül kell tartania: ekkor van csupán értelme a fázisok „karbantartásán” keresztül az ilyen kezelésnek. Több szerző, főként dán szerzők, elsősorban RAFAELSON és munkacsoportja hívta fel a figyelmet a Litium esetleges vesekárosító hatására. A magunk részéről hosszú évek óta folytatunk vesefunkció ellenőrzéseket tartósan Litiummal kezelt betegeknél (5).

Az a tapasztalatom, hogy tartósan 3 év óta kezelt betegeinknél gyakorlatilag nem mutatható ki a glomeruláris funkciók érintettsége. A tubuláris funkciók kisfokú érintettségére utalhat a koncentráció képesség minimális esökkenése (1., 2., 3. táblázat, 1. ábra). Idevonatkozó vizsgálatainkat és méréseinket figyelembe véve, tapasztalatainkat a következőképpen summázhatjuk: felelősséggel vállaljuk, hogy a tartós Litium szedés okozta *esetleges minimális vesekárosodás* nincsen arányban az affektív pszichotikus betegek depressziós fázisában fellépő öngyilkossági veszéllyel.

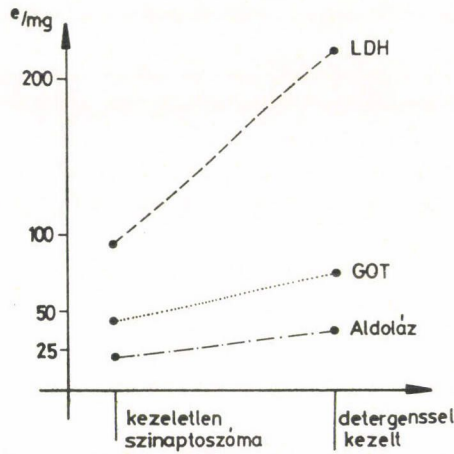
A tranquillansok közül a klinikai praxisban igen gyakran alkalmazott fenotiazinok felszívódási viszonyai bizonyos tekintetben eltérnek a Litiumnál tapasztaltaktól. Különböző fenotiazin származékokat adva intravénásan, a gyógyszer a vérben 10–15 perc múlva jelenik meg. Az agyban a beadott gyógyszereknek mindössze csupán 1%-a van jelen. Saját kísérleteinkben, amelyeket patkányagy homogenizátumokkal végeztünk, az  $1,6 \times 10^{-4}$  mol metofenazinnál (Frenolon) nagyobb dózis hatására az *in vitro* oxigén fogyasztásban és az exogen piroszőlősav utilizációjában csökkenés mutatkozik (4). Patkányagy mitokondriummal végzett méréseinkből kitűnik, hogy a Frenolon megváltoztatja a membrán permeabilitását, és a mitokondrium membránját a



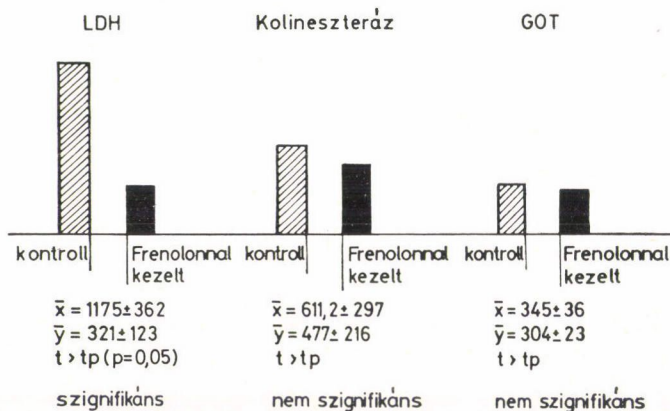
1. ábra. Vesefunkciós vizsgálatok

NADH számára átjárhatóvá teszi. A Frenolon kettős hatást fejt ki: a permeabilitást fokozza, és gátolja a NADH oxidációját (3).

A Frenolon membrán permeabilitást befolyásoló hatását patkányagy szinaptoszómával végzett méréseink is igazolják. Patkányagy szinaptoszóma frakciójához *in vitro* Triton X-100 detergenst adva a glikolitikus enzimek aktivitása minden esetben megnő (2. ábra). Különböző koncentrációjú fenotiazint adva a rendszerhez, Triton-X-100 detergens alkalmazásánál a gyógyszer-gátlás megjelenése egyértelmű. LDH, GOT, aldoláz, kolinszteráz enzimek aktivitásában csökkenés volt kimutatható (3. ábra). Detergens nélkül fenotiazint adva a rendszerhez, kis dózisonál a glikolitikus enzimek aktivitása megnő, a dózist emelve a gátlás megjelenése erősen időfüggő. Például LDH aktivitását



2. ábra. Triton X-100 detergennel kezelt patkányagy szinaptoszóma enzim aktivitása

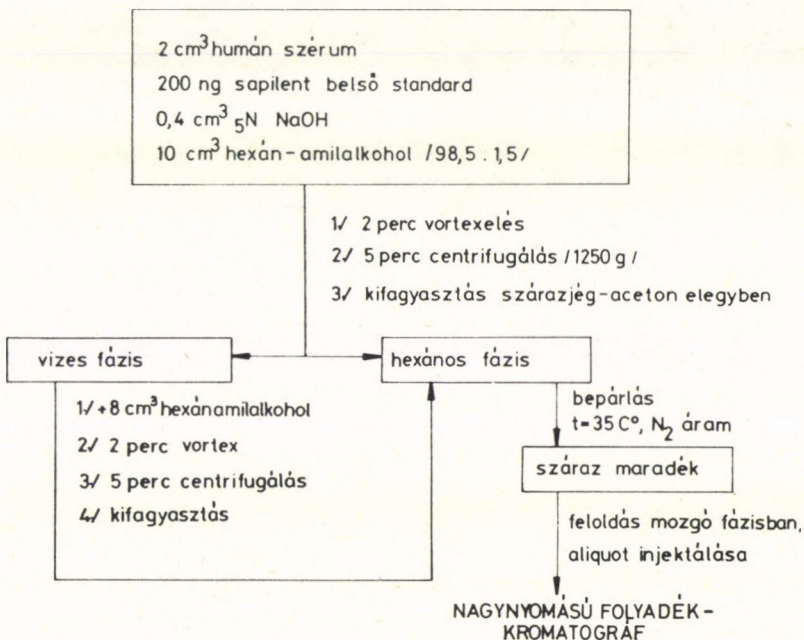


3. ábra. Fenotiazin hatása patkányagy szinaptoszóma enzim aktivitására



mérve patkányagy szinaptoszómában  $1,6 \times 10^{-4}$  mol Frenolon koncentrációnál 67% gátlást kaptunk. Másnap ez a gátlás 80%-ra emelkedett. Adatainkat úgy értelmezzük, hogy az intakt, „zárt” szinaptoszómát kis dózisu fenotiazinnal kezelve a szinaptoszómális anyagcsere folyamatok valószínűleg anaerob irányban változnak meg.

Ugyanannál a gyógyszer-koncentrációnál a detergenssel kezelt mintánál már gátlás, a *csak* gyógyszeres mintánál még aktiválás mutatható ki. Ezt úgy magyarázhatjuk, ha detergens adunk a rendszerhez, a membrán roncsolódik, a gyógyszer gátolja az enzimaktivitást. Detergens nélkül a gyógyszer csak fokozatosan „rendezi át” a membránt, és ilyen módon a gátlás időben később jelenik meg, mint a detergenssel kezelt mintában. Nagyobb dózisu fenotiazin alkalmazásakor a károsító hatás fokozottan érvényesül és az enzimrendszer csökkent működését eredményezi. Megállapítottuk, hogy a differenciál és gradiens centrifugálással nyert szubcelluláris frakciók (mag, mitokondrium, mikroszóma, myelin, szinaptoszóma) közül a fenotiazin gátlása a *szinaptoszóma* frakcióban a legkifejezettebb. SUN mérései szerint a pszichofarmakonok nagy része a membrán lipid komponensére hat, a membrán fluiditást növeli (6). Az egyik ilyen gyakran használt gyógyszer a klórpromazin a membrán lipidek közül a lizo komponenseket növeli, különösen a lizolecitint. Ez a komponens az idős emberek agyában eleve több. Ez a tény ismételtén aláhúzza a klinikai praxisban is tapasztalt megfigyelésnek a jelentőségét, hogy idős embereknél a



4. ábra. A gyógyszer extrahálási módszer vázlat

## 4. táblázat

Impramin visszanyerési százalék különböző koncentrációjú szérumszandardokból

Koncentráció (ng/cm <sup>3</sup> )	Visszanyerés (%)	$\bar{x}$ (%)	$\pm$ S. D. (%)	$\pm$ v. c. (%)
25	69,77	68,28	7,49	10,97
	65,58			
	56,75			
	73,95			
	75,35			
50	68,18	68,18	7,28	10,68
	76,13			
	64,77			
	57,95			
	73,86			
75	70,00	68,31	2,85	4,17
	67,69			
	66,15			
	72,31			
	65,38			
100	70,12	68,05	2,77	4,07
	68,39			
	65,52			
	71,26			
	64,94			
250	70,97	69,17	2,07	2,99
	70,05			
	66,13			
	67,97			
	70,73			
500	71,14	70,91	0,77	1,09
	70,00			
	72,05			
	70,46			
	70,91			
$\bar{x}$		68,95	3,87	5,66

 $\bar{x}$ : átlag

S. D.: standard deviáció

v. c.: variációs koefficiens

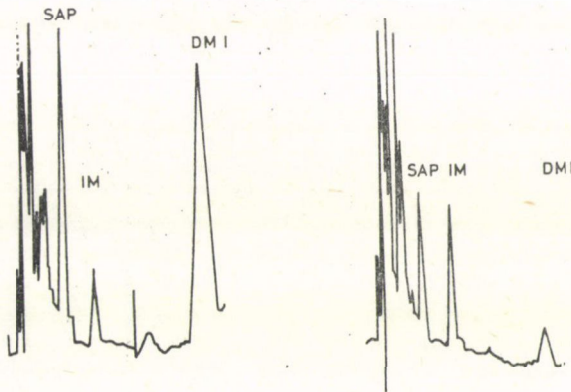
klórpromazint óvatosan kell adagolni, nemcsak a szekunder cerebrális keringési változások, hanem a primér anyagcsereváltozások miatt is.

A gyógyszerek felszívódási viszonyai egyénekenként változnak, ma már egy gyógyszer beállításánál nem tekinthetjük elégnek azt, ha csupán testsúlykilogramra számoljuk ki az adandó mennyiséget. A pszichiátriai farmakoterápiában ennek különös jelentősége van. A túl sok gyógyszer nem kívánt mellékhatásokat eredményez, a túl kevés hatástalan. E logikus s látszólag egyszerű tény sajátos tartalmat kap a pszichiátriai gyógykezelésben. Ennek két oldala van:

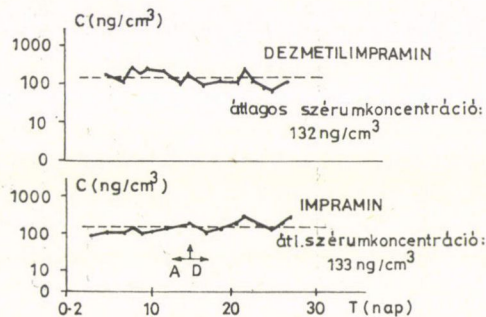


1. A pszichofarmakonok, antidepresszánsok és egyéb készítmények, például Litium, általában a neurotranszmittereken keresztül fejtik ki hatásukat, s közben számos membránon mennek keresztül, hogy a hatás helyére jussanak. A skizofréniát gyógyító vegyületek jelenlegi tudásunk szerint elsősorban a dopamin rendszerekre fejtik ki hatásukat: csökkentik a posztzinaptikus membrán érzékenységét dopaminnal szemben. Az antidepresszáns készítmények elsősorban a MAO rendszer aktivitását befolyásolják, illetőleg gátolják az aktív reuptake-ot, elsősorban a noradrenerg és szerotoninerg rendszerekben. Ez a medikációs probléma egyik oldala: az újabban bevezetésre kerülő készítményeknél ezeket a tényeket mindig figyelembe kell venni.

2. A pszichiátriai medikáció problémájának egy másik vonatkozása is nagyon fontos. Ez magából a pszichiátriai betegségek különös és egyedi sajátosságából fakad. A betegségek jellemzője ugyanis — szemben az orvostudományban ismert más betegségekkel — az ún. anosognosia: a saját betegség felismerésének hiánya, vagy jelentős csökkenése. Így áll elő az a sajátos helyzet, hogy a betegségek gyógyítására rendelkezésre állnak az egyre hatékonyabb,



5. ábra. Imipramin, dezmetilimipramin folyadékromatogramja

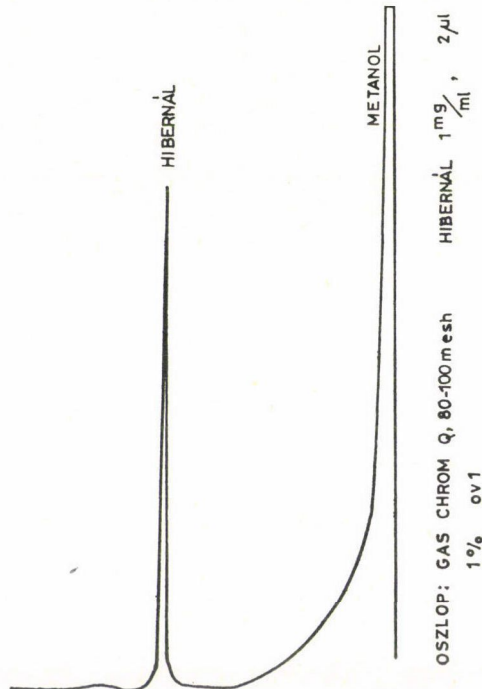


6. ábra. Átlagos imipramin és dezmetilimipramin szérumszintek az idő függvényében

egyre kevesebb mellékhatást mutató készítmények, mégis a betegek egy jelentős része nem kap megfelelő gyógyszert, mert nem is akarja szedni azokat.

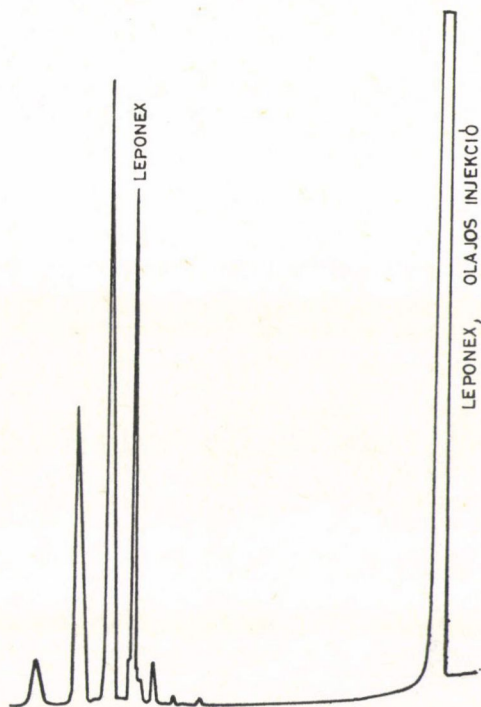
Ezt a problémát megoldandó, alig 10 éve bevezetésre kerültek olyan készítmények, amelyek long-term effektussal rendelkeznek: hatásuk tartós, a hosszú szénláncú, pl. palmitinsav, sztearinsavhoz stb. kapcsolt tranquillans csak lassan szabadul fel, s tartós pl. egy hetes hatást is ad. Ilyen pl. a hazánkban gyakran alkalmazott Imap készítmény. Egyes külföldi készítmények hatásideje még hosszabb: két-három hetes időszakra biztosítják a gyógyszer mennyiségét. Mind a long-term, mind a rendszeresen alkalmazott — akár naponta többször is bevitt — gyógyszeradagolás felvetette a detektálás, a monitorozás szükségességét, és egyre inkább felveti a jövőben. Kiderült ugyanis, hogyha túl nagy adagban és sokáig alkalmazzuk a tranquillansokat, különösen a long-term készítményeket, a pszichotikus állapotot jól karban tudjuk tartani, de esetleg tartós, nem kívánatos mellékhatások keletkezhetnek. Ezek elsősorban hyperkinesissel járó állapotok, s legfontosabb közülük az ún. tardiv dyskinesis. Ezek befolyásolása azután rendkívül nehéz.

Mindezen problémák felvetik a szérum szint detektálást, a gyakori ellenőrzés, a monitorozás problémáját. Külföldön is, de hazánkban különösen az ilyen metodikák beállítása még gyermekcipőben jár, de ez kell, hogy legyen a jövő útja.



7. ábra. Gáz-kromatografiás mérés. Hibernal





8. ábra. Leponex olajos injekció kromatogramja

A problémát az instrumentáció költségessége jelenti mindenekelőtt, mert a gáz-kromatográfiás, valamint folyadékkromatográfiás eljárások is igen költségesek, az egészségügyi intézmények szűkös anyagi lehetőségei egyszerűen nem teszik lehetővé beszerzésüket.

Saját ilyen irányú vizsgálatainkat szeretnénk demonstrálni a következőkben, melyeket folyadékkromatográfiás, ill. gázkromatográfiás eljárásokkal kapunk. A folyadékkromatográfiás módszereket Mányay tanár úrrel kollaborálva végeztük és az antidepresszáns imipramin készítményekre vonatkozott (2). A meghatározás elvi sémáját mutatja a 4. ábra. A folyadékkromatográfiás módszerrel megbízhatóan tudtuk detektálni az imipramin, desmetilimipramin és a sapilent szinteket (5. ábra). Az imipramin visszanyerési százaléka a nemzetközi irodalmi adatokkal jól korrelál (4. táblázat). Az imipramin és desmetilimipramin szérumszintjei 30 napos periódusban öröndetes módon meglehetősen konstans szintet mutatnak, ami a módszer megbízhatóságát tükrözi (6. ábra).

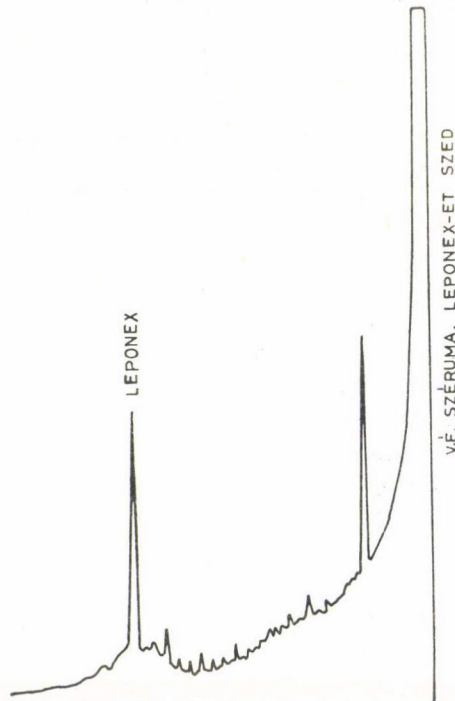
Gáz-kromatográfiás vizsgálatainkat Perkin-Elmer Sigma 3B készülékkel végeztük. A szérumszintek előkészítéséhez Vanderheeren F. A. J. metodikáját alkalmaztuk, saját módosításokkal (7). A szérumszint pH-ját 1 csepp NaOH-val 11–12 közé állítjuk. 2 ml szérumszinthez 10 ml hexan izo-amylalkohol 98,5 : 1,5 arányban,

2 percig rázni, 30 percig jégsezkrényben áll. Felülúszót kónuszos csőbe szívjuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal összerázzuk, szűrjük, centrifugáljuk, leszívjuk. Az eredeti csőben levő maradékhoz ismét 8 ml hexán-isoamylalkohol elegyet mérünk, majd kirázás után összeöntjük a felülúszókat. Bepároljuk  $40\text{ }^\circ\text{C}$ -on nitrogén áramban. A bepárolt maradékot  $100\ \mu\text{l}$  belső standardet tartalmazó metanollal vesszük fel. Belső standardként a többi gyógyszertől jól elkülönülő teperint választottuk. Tapasztalásaink szerint a maior tranquillansokra nézve megbízható elválasztás nyerhető. Ábráinkban  $1\ \text{mg/ml}$  Hibernál csúcsát demonstráljuk (7. ábra), valamint a Leponex olajos injekció görbét (8. ábra). A következő ábrán Leponexet szedő beteg szérumból végzett vizsgálatot mutatjuk be (9. ábra). Ilyen irányú vizsgálatainkat összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a pszichofarmakonok közül a fontosabb gyógyszereket, fenotiazinokat, imipramin származékokat, amitriptilint jól és pontosan lehet detektálni az emberi szérumban.

Legfontosabb konklúzióink:

1. Mőd nyílik kontrollálni magát a gyógyszeresedés tényét: szedi-e a beteg egyáltalában a beállított gyógyszert vagy nem.

2. E módszerek segítségével ki tudjuk küszöbölni a túl magas gyógyszer dózisokat, ezzel elejét tudjuk venni a nemkívánatos mellékhatásoknak, illetve szövődményeknek.



9. ábra. A beteg szérumból kapott kromatogram



## IRODALOM

1. AYD, F. J.: Prevention of Recurrence (Maintenance therapy). In: DiMascio, A., and Shader, R. I., eds. *Clinical Handbook of Psychopharmacology*. New York: Science House, 297 (1970).
2. CSOKÁN Péter és mtsai, LIPCSEY Attila és mtsai: Kétféle technológiával készült Melipramin draszté összehasonlító bioavailability vizsgálata kórházi beteganyagon (EGYT vizsgálat).
3. IKRÉNYI Károlyné, FEKETE Istvánné: *Ideggyógyászati Szemle* **29**, 279 (1975).
4. LIPCSEY Attila, FEKETE Istvánné: *Ideggyógyászati Szemle*. **25**, 289 (1972).
5. LIPCSEY Attila, KLEMENT Katalin: Okoz-e a Litium vesekárosodást? (előadás 1980. I. 10.)
6. SUN, A. Y. and SUN, G. Y.: Neurochemical aspects of the membran hypothesis of aging. In: W. Meier-Ruge, ed.: *CNS aging and its neuropharmacology*. Basel 34 (1979).
7. VANDERHEEREN, F. A. J.: *J. of Chrom.* **120**, 123 (1976).