

Folyóiratreferátumok

Kariprazin és hangulatstabilizáló kombinációja első epizódos mánia kezelése során

Cariprazine Use in Combination

With a Mood Stabilizer in First Episode Mania;

Roberto Palacios-Garrán, Vicent Llorca-Bofi,

Gara Arteaga-Henriquez and Enrique del Agua;

Front. Psychiatry, 11 May 2022

A bipoláris affektív zavar krónikus mentális rendellenesség, amelyet a depresszió, a mánia, a hipománia és a kevert hangulati epizódok jellemeznek, teljes vagy részleges remisszióval. A lakosság több mint 1%-át érinti, és jelentős pszichoszociális diszfunkcióval jár. A mánia a rendellenesség legismertebb szakasza, és jelenléte kulcsfontosságú a diagnózishoz. Jellemző tünetei közé tartozik többek között a grandiozitás, a csökkent alvási igény, a figyelemzavar, az impulzivitás, és esetenként pszichotikus tünetek is kísérik. A mániát a pszichoszociális működés és a kogníció károsodásával is összefüggésbe hozták, és a betegek néha kórházi kezelést igényelnek állapotuk stabilizálása érdekében.

Tekintettel a rendellenesség visszatérő jellegére, a kezelés hangsúlya nem csak az akut tünetek megszüntetésén van, a hangulat hosszútávú stabilizálásának érdekében profilaktikus terápiát is alkalmazni kell. A mániás epizódok kezelését illetően a fő célkitűzések az akut mániás tünetek, a viselkedési és kognitív tünetek, valamint a pszichotikus tünetek megszüntetése. Az akut mánia gyógyszeres kezelésére vonatkozó klinikai irányelvek bizonyítékokon, biztonságosságon és tolerálhatóságon alapuló ajánlásokat kínálnak. Az egyik legfrissebb a The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists 2020-ban kiadott, hangulatzavarokra vonatkozó klinikai gyakorlati útmutatója, amely lehetőség szerint aripiprazollal, azenapinnal, riszperidonnal, kvetiapiinnal vagy kariprazinnal végzett orális monoterápiát javasol. Ha a monoterápia nem elegendő, a második generációs antipszichotikumok hangulatstabilizáló szerrel: lítiummal vagy valproáttal kombinálhatók. A lítium a bipoláris affektív betegség fenntartó kezelésének aranystandardja; azonban a hatás kezdete lassabb, mint az antipszichotikumoké az akut mánia kezelésében. Ezért sok klinikus lítiumot vagy más hangulatstabilizátorokat kombinál atípusos antipszichotikummal a bipoláris betegség mániás fázisának kezelésére. Ebben a vizsgálatban is ezt megközelítést alkalmazták első epizódos mániában szenvedő betegeknél.

Az első epizódos mániás betegek számára fontos szempont az adherencia kérdése, mivel ez befolyásolja a gyógyszeres kezelés hatékonyságát, és ezáltal a betegség későbbi kimenetelét is. Ezért a kezelést óvatos gyógyszerhasználattal és lassú titrálással kell kezdeni, mivel a tolerálhatóság és a mellékhatások korai tapasztalatai alapozzák meg a későbbi adherenciát.

Az amerikai FDA a kariprazint jóváhagyta a szkizofréria, valamint az bipoláris I. zavarhoz kapcsolódó depressziós és mániás/kevert epizódok kezelésére, és a súlyos depressziós zavarok kiegészítő kezelésekként is hatékonynak bizonyult. A kariprazin dopamin D2–D3 részleges agonista. Nagy affinitással kötődik a dopamin D2 és D3 receptorokhoz, valamint a szerotonin 5HT1A és 5HT2B receptorokhoz, és mérsékelt affinitással a szerotonin 5HT2A receptorokhoz. Három rövid távú klinikai vizsgálat megerősítette a kariprazin hatásosságát a placebóval szemben, egy hosszú távú klinikai vizsgálat pedig megerősítette a kariprazin biztonságosságát és tolerálhatóságát I. típusú bipoláris mániában szenvedő betegeknél. Mánia esetén a dózistartomány 3–6 mg/nap, a kezelés hatására bekövetkező affektív váltásokról nagyon alacsony dózisoknál számoltak be. A kariprazin jó tolerálhatósága és biztonságossági profilja alapján nemcsak a mániát tudta hatékonyan kezelni, hanem javította az adherenciát is.

A vizsgálatba egy Spanyolországi kórházban bentfekvő első epizódos mániás betegeket vontak be 2021 január-június között. A diagnózis felállításához a Young Mania Rating Scale (YMRS)-t vették alapul, ha az összesített pontszám 18 felett volt, akkor a beteget bevonták a vizsgálatba. A kizárási kritériumok között szerepelt: kevert tünetek, korábbi mániás vagy pszichotikus epizódok, értelmi fogyatékoság, korábbi antipszichotikum-használat.

A betegeket viszonylag alacsony dózisu kariprazinnal kezelték (3-6 mg/nap), és a 2. naptól kezdve hangulatstabilizátort is beállítottak, vagy lítiumot (800-1200 mg/nap) vagy valproátot (1000-1500 mg/nap). A betegeket reszpondernek tekintették, ha a kiindulási YMRS pontszám legalább 50%-kal csökkent, míg ha ez a pontszám 12 alá ment, akkor remisszióban lévőknek minősítették a pácienseket. Az akatízia és az adherencia mérésére is külön skálákat alkalmaztak.

Tizenegy beteget vontak be végül a vizsgálatba, hét nőt és négy férfit, akik átlagéletkora 26 év volt. Az átlagos kórházi kezelés 17 napig tartott. A kariprazint hangulatstabilizátorral kombinálták: hét betegnél lítiummal, négy esetben valproáttal.

Az átlagos YMRS változás a kiindulási értékhez képest -24,55 pont volt. Két betegnél (18,2%) jelentkezett akatízia. A 30 napos kezelés-adherencia értékelés során hat (54,5%) beteg volt adherens, négy (36,4%) pedig mérsékelten adherens.

Ebben a mintában a karpiprazin hangulatstabilizátorokkal kombinálva biztonságosnak és hatékonyak bizonyult az első epizódos mániás betegek kezelésében, akik több mint fele hosszabb távon is folytatta a terápiát. Ezért a karpiprazin a hangulatstabilizátorok kiegészítéseként jó választás a betegek hosszútávú adherenciájának elősegítésére, így minimalizálva a visszaesés kockázatát és javítva a prognózist.

PÉTER LÁSZLÓ

Esketamin hidroklorid:

a terápiarezisztens depresszió kezelésére

Esketamine hydrochloride Approved indication:

treatment-resistant depression; Aust Prescr

2022;45:27-8

<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.061>

A depressziós betegek egy csoportja nem reagál az antidepresszív terápiára, még akkor sem, ha megfelelő ideig, és megfelelő dózisban kapták az adott gyógyszert. Ilyen esetekben gyógyszer váltásra van szükség, illetve megfontolandó az antidepresszív terápia augmentációja is. Egy ilyen augmentációs lehetőség lehet az anesztéziában használatos ketamin használata. A ketamin depressziós az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptort befolyásolja, melynek antagonizálása révén fokozza a glutamát felszabadulását és javítja a szinaptikus működést.

Az esketamin, ami a ketamin S-enantiomerje, nagyobb affinitást mutat az NMDA-receptorhoz és orrsprayben is lehet adagolni a depressziós betegeknek. A biológiai hasznosulása egy intranazális dózisnak körülbelül 48%, a plazmakoncentráció a beadást követően 20-40 perccel később éri el a maximumát. A szer a májban metabolizálódik, majd a vizelettel kiürül, a felezési idő 7-12 óra. Az esketamin leginkább a citokróm (CYP) 450 rendszeren keresztül metabolizálódik, különösen a CYP2B6 és CYP3A4 enzimek érintettek. Előfordulhatnak interakciók olyan szerekkel, amelyek szintén ezen enzimek révén metabolizálódnak. Vese- és májkárosodás esetén dózismódosítás (csökkentés) szükséges.

Állatkísérletek azt mutatták, hogy terhesség ideje alatt komoly neurotoxikus hatása van, ezért nők eseté-

ben a kezelés közben, illetve azt követően még 6 hétig fogamzásgátló terápiát kell alkalmazni. A szoptatás alatti kockázat egyenlőre ismeretlen.

Mivel az esketamin kábítószernek minősül, ezért adagolása csak egészségügyi szakember (orvos) jelenlétében lehetséges. A terápia kezdetekor mindkét orrlyukba 1-1 befűvés javasolt heti 2 alkalommal 4 hétig, majd ezt követően elég a heti 1-szeri alkalmazás is. Amennyiben a tünetek javulnak, úgy a kezelés akár 6 hónapig is tarthat.

Egy metaanalízisben 5 klinikai vizsgálat adatait elemezték, amelyekben a 60 pontos Montgomery-Asberg depressziós skálát (MADRS) használták a hatékonyság megítélésére. 774 depressziós beteget vontak be a vizsgálatokba, akik közül 442 kapott esketamint. 53%-uk reszpondernek bizonyult, sőt, 38%-uk remisszióba is került. 332 beteg kapott placebót, esetükben kisebb reszponderarányt tudtak bizonyítani (36%), és a remisszióba kerülők aránya is alacsonyabb volt (24%).

Egy másik metaanalízisben az esketamin biztonságát vizsgálták. 802 terápiarezisztens depressziós beteg került be ezekbe a vizsgálatokba, az átlagos kezelési idő 23 hét volt, és a betegeket egy évig követték. A leggyakoribb mellékhatásnak a szédülés, a disszociáció, a hányinger, a fejfájás és az aluszékony-ság bizonyult. A betegek 9.5%-nál kellett abbahagyni a kezelést mellékhatások következtében.

Az esketamin átmenetileg megnövelheti a vérnyomást, ezért a befűvés előtt és utána 40 perccel javasolt a vérnyomás mérése. A terápia alkalmazását követően 90 perccel a vérnyomás az esetek többségében normalizálódik. Hipertóniás krízis kialakulása esetén sürgősségi beavatkozásra is szükség lehet. Olyan betegek esetében, akik anamnézisében aneurizma vagy intracerebrális vérzés szerepel, a szer alkalmazása kontraindikált. Minden egyes adag beadását követően 2 óráig monitorozni kell a betegeket az esetleges mellékhatások kialakulása miatt (szédáció, disszociáció). A befűvés előtt 2 órával már nem lehet enni, illetve még másnap is tilos autót vezetni.

Az esketamin használata hasznos lehet olyan betegek esetében, akiknél szuicid fenyegetettség áll fent, mivel a hatás nagyon gyorsan alakul ki. Egy placebo-kontrollált vizsgálatba 66 beteget vontak be. A szer befűvését követően 4 órával 13 pontos javulást tapasztaltak a MADRS felvételekor, míg ugyanez a placebo csoportban csak 9 pont volt. A hatás azonban átmenetinek bizonyult, mert 24 óra múlva ez a különbség eltűnt.

PÉTER LÁSZLÓ