

Folyóiratreferátumok

Antipszichotikumok által kiváltott súlygyarapodás: randomizált, kontrollált vizsgálatok dózis-válasz metaanalízise

Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials; Hui Wu; Spyridon Siafis; Tasnim Hamza; Johannes Schneider-Thoma; John M Davis; Georgia Salanti; Stefan Leucht; Schizophr Bull. 2022;48(3):643-654.

A súlygyarapodás az antipszichotikumok egyik legfontosabb mellékhatása, mely olyan anyagcserezavarokhoz kapcsolódik, mint például a glükóz-, koleszterin- és lipidszint-emelkedés, és így hozzájárulhat a szkizofréniában szenvedők magasabb mortalitásához. Jóllehet köztudott, hogy az antipszichotikumok különböző mértékben befolyásolják a súlynövekedést, keveset tudunk arról, hogy a súlygyarapodás dózisfüggő-e. Ennek ismerete több okból is fontos lenne. A közelmúltban kimutatták, hogy sok antipszichotikum dózis-válasz összefüggései a hatékonyság tekintetében hiperbolikus alakúak, és végül megközelítik a platót, azaz egy bizonyos küszöbön túl a nagyobb dózisok nem vezetnek nagyobb effektivitáshoz. Ha ezzel szemben a nagyobb dózisok nagyobb súlygyarapodással járnának, ez még egy ok lenne arra, hogy kerüljük a nagy dózisokat ezeknél a gyógyszereknél. De az is lehetséges, hogy miután a súlygyarapodásért felelős receptorok telítődtek, egy adott gyógyszer nagyobb dózisa nem vezetnének nagyobb súlygyarapodáshoz, azaz a dózis-válasz görbék ismét platóba lépnének. Az is elképzelhető, hogy nagyobb dózisban egyes antipszichotikumok antihiperfágiás hatással bírnak, ami kisebb súlygyarapodáshoz vezet. Ilyen hipotézist állítottak fel például az 5-HT_{1A} receptor részleges agonistáira, például a lurasidonra és a ziprasidonra.

Megvizsgálták, hogy a gyógyszerek dózis-hatás kapcsolata monoton (nagyobb dózis mindig nagyobb súlygyarapodással jár), hiperbolikus (a súlygyarapodás magasabb dózissal a plató eléréséig növekszik), vagy harang alakú (a súlygyarapodás bizonyos dózisonkig növekszik, amelyen túl kisebb súlygyarapodás érhető el, mint alacsonyabb dózisok esetén).

Minden olyan fix dózisu vizsgálatot bevontak, amelyek a következő gyógyszereket placebóval legalább egy dózisban hasonlították össze szkizofréniában vagy szkizoaffektív zavarban szenvedő felnőtt betegeknek: amisulprid, aripiprazol [orális és hosszú hatású injekciós (LAI)], asenapin (orális és transzdermális tapasz), brexpiprazol, cariprazin, clozapin, haloperidol (orális és LAI), iloperidon, lumateperon, lurasidon,

olanzapin (orális és LAI), paliperidon (orális és LAI), quetiapin [azonnali felszabadulású (IR) és elnyújtott felszabadulás (ER)], risperidon (orális és LAI), sertindol, ziprasidon és zotepin.

Végül 150 vizsgálatot találtak, amelyek közül 97 vizsgálat 333 karral (n=36 326 résztvevő) szolgáltatott használható adatokat a metaanalízishez. A vizsgálatok átlagos időtartama 6 hét volt, (4-26 hét). A résztvevők már a kiinduláskor túlsúlyosak voltak, az átlagos kiindulási súlyuk 79.4 kg, a BMI 26.7 kg/m² volt.

Amisulprid: Egyetlen 4 hetes vizsgálat (n=241) a 400 mg/nap, 800 mg/nap és 1200 mg/nap amisulpridot 100 mg/nap dózissal hasonlította össze. Az amisulprid elhanyagolható súlygyarapodást produkált és a dózis-válasz görbe lényegében lapos volt.

Aripiprazol: Tíz placebo-kontrollos vizsgálatot (n=2694) vontak be, nyolc vizsgálat az orális aripiprazolt, egy aripiprazol maintainát, és egy aripiprazol-lauroxilt tartalmazott. 2-30 mg/nap dóziseket vizsgáltak, a kezelések átlagos időtartama 4 és 12 hét között volt (átlagosan 4 hét). A dózis-válasz görbe lineáris kapcsolatot jelzett a dózis és a súlygyarapodás között, még 30 mg napi dózisonál is tapasztaltak súlygyarapodást.

Asenapin: Öt vizsgálat (n=1775) hat hétig terjedően vizsgálta az asenapin napi 5 mg/nap és 20 mg/nap közötti dózisait placebóval összehasonlítva, amelyekből négy orális asenapin, egy pedig asenapin-maleát transzdermális tapasz volt. A dózis-válasz görbe megközelítőleg 10 mg/nap és 1.5 kg súlygyarapodás mellett platózott.

Brexpiprazol: Négy tanulmány (n=2069) a 0.25 mg/nap és 5 mg/nap közötti brexpiprazol dóziseket vizsgálta placebóval összehasonlítva. A vizsgálatok időtartama átlagosan 6 hét volt. A hiperbolikus görbe 2 mg/nap körüli szinten állt be 1.06 kg súlygyarapodás mellett.

Cariprazin: Négy, hat hetes vizsgálat (n=1874) 1.5 mg/nap és 9 mg/nap közötti dóziseket vizsgált placebóval kontrollálva. A dózis-válasz görbe 4 mg/nap körüli szinten állt be, enyhe súlynövekedés mellett.

Clozapin: Egyetlen kis, 16 hetes vizsgálatot vontak be terápiarezisztens szkizofrén betegekkel (n=43). A 100 mg/nap, 300 mg/nap és 600 mg/nap dóziseket hasonlították össze. A dózis-válasz görbe lineárisnak tűnt, azonban a kis mintaméret és a korlátozott adatok miatt statisztikailag szignifikáns dózis-hatás összefüggést nem észleltek. A súlygyarapodás maximális értéke 3.75 kg volt.

Haloperidol: Tizenkét placebo-kontrollos vizsgálat (n=2044) a 4 mg/nap és 20 mg/nap közötti haloperidoldóziseket hasonlította össze, amelyek kö-

zül tizenegy tanulmányban egyetlen haloperidoldózsit használtak hatóanyagként. A vizsgálatok időtartama 4 és 8 hét között volt (átlagosan 6 hét). A dózis-válasz görbe 8 mg/napnál platózott, és a súlygyarapodás a platón enyhe volt.

Iloperidon: Négy placebo-kontrollos vizsgálat (n=1905) 4 mg/nap és 24 mg/nap közötti iloperidon dózisokat elemzett. A vizsgálatok időtartama 4 és 6 hét között volt. A dózis-válasz görbe elérte a platót körülbelül 12 mg/nap dózisonál, a súlygyarapodás értéke pedig 2.26 kg volt átlagban.

Lumateperon: Három, 4 és 6 hét közötti vizsgálat (n=1093) a 20 mg/nap és 120 mg/nap közötti lumateperon dózisokat hasonlította össze placeboval. A placebo csoportokban nyilvánvaló súlygyarapodás volt tapasztalható, a súlygyarapodásban a lumateperon-karok és a placebo közötti különbség csekély volt. A súlygyarapodás maximális értéke kicsi volt (0,65 kg), és nem észleltek általános dózis-válasz összefüggést.

Lurasidon: Kilenc, 6 hetes vizsgálatban (n=3124) vizsgálták a 20 mg/nap és 160 mg/nap közötti lurasidondózisokat. A dózis-válasz görbe 60 mg/napnál elérte a platót.

Olanzapin: Tizenhat vizsgálat (n=3575) 1 mg/nap és 40 mg/nap közötti olanzapin dózisokat vizsgált, ebből 15 volt orális olanzapin és egy olanzapin LAI. A vizsgálatok időtartama 4 és 8 hét között volt (átlagosan 6 hét). A dózis-válasz görbe lineárisnak mutatkozott, bár a görbe meredeksége kisebb volt 10 mg/nap felett.

Paliperidon: Tíz vizsgálat (n=3577) a paliperidon napi 1.5 mg és 15 mg/nap közötti dózisait vizsgálta, ebből hat a paliperidon orális változata és négy paliperidon injekciós készítmény volt. A dózis-válasz görbe a legmagasabb vizsgált dózisonál nem közelítette meg a tiszta platót.

Quetiapin: Hét, 6-8 hetes vizsgálatban (n=2336) a quetiapin 75 mg/nap és 1200 mg/nap közötti orális dózisait vizsgálták, ahol az 1000 mg/nap feletti dózisokat terápiaresztes betegeknek adták. A dózis-válasz görbe hozzávetőlegesen harang alakú volt, csúcspontja 1.48 kg-os súlygyarapodással, körülbelül 600 mg/nap mellett.

Risperidon: Tizenhét vizsgálatban (n=5244) hasonlították össze a 2 mg/nap és 16 mg/nap közötti risperidondózisokat. Tizenhárom tanulmány vizsgálta a risperidon orális gyógyszerformáit, míg 4 risperidon LAI-t. A vizsgálatok időtartama 4 és 12 hét között volt (átlagosan 6 hét). A dózis-válasz görbe megközelítőleg 5 mg/nap értéknél platózott, és a súlygyarapodás maximális értéke 1.82 kg volt.

Sertindol: Három vizsgálat (n=712) a sertindol napi

12 mg és 24 mg közötti dózisait hasonlította össze placeboval. A vizsgálatok időtartama átlagosan 6-8 hét volt. A dózis-válasz görbe hozzávetőlegesen harang alakú volt, 17 mg/nap csúcseréssel, ahol a súlygyarapodás 3.49 kg volt.

Ziprasidon: Kilenc vizsgálat volt alkalmas a bevonásra, amelyekben a dózisok széles skáláját (4 mg, 10 mg, 40 mg, 60 mg, 120 mg, 200 mg és 320 mg/nap) vizsgálták. A dózis-válasz görbe harang alakú volt, a súlygyarapodás 1.24 kg-os csúcsa körülbelül 80 mg/napnál tetőzött.

Zotepin: Csak 1 vizsgálatot tudtak bevonni, amely 300 mg/nap zotepint (n=53, átlagos dózis=240.57 mg/nap) hasonlított össze a placeboval (n=53) és a klórpromazinnal. A súlygyarapodás 240.57 mg/nap mellett 3.8 kg volt, de mivel csak egy dóziskar volt, a dózis-válasz görbét nem lehetett megbecsülni.

Dózis-válasz metaanalízist alkalmaztak a súlygyarapodás és 17 antipszichotikum dózisa közötti lehetséges összefüggések azonosítására. A legtöbb gyógyszer esetében a dózis-válasz görbék kezdeti dóziszfüggő súlynövekedést mutattak, ami magasabb dózisok esetén platózott, míg az aripiprazol, az olanzapin és a paliperidon esetében a görbék nem értek el platót. Figyelemre méltó harang alakú görbét találtak a quetiapin és a ziprasidon esetében. Az antipszichotikumok által kiváltott súlygyarapodás farmakológiai mechanizmusai nem teljesen világosak. Az antipszichotikumok receptorkötési profiljukban különböznek, de mindegyikük a D2/3 receptorokat célozza. A D2/3 antagonizmus befolyásolhatja a jutalomközpontot, és súlygyarapodáshoz vezethet. Bizonyos dózisok felett a dopaminreceptorok teljesen telítődnek, és a növekvő dózis-válasz görbék platóba léphetnek, ahogy ez megfigyelhető az elsősorban dopamin antagonistaként ható antipszichotikumok, például a haloperidol esetében. A dopaminerg antagonizmuson kívül több és szinergikus útvonal is felmerült, mint például a szerotonin (5-HT_{2C}), a hisztamin (H₁) és a muszkarinreceptorok antagonizmusa. Egyes antipszichotikumoknak antihiperfágiás mechanizmusai is lehetnek. Például az 5-HT_{1A} részleges agonistaként működő antipszichotikumok valószínűleg kisebb súlygyarapodást vagy akár súlycsökkenést is indukálhatnak nagyobb dózisok alkalmazása esetén. Ez a hipotézis lehet az egyik mögöttes magyarázat az olyan dózis-válasz görbékre, amelyeket a lurasidon, a quetiapin és a ziprasidon esetében találtak. Az antipszichotikumok által kiváltott súlygyarapodás eddig nem érthető egyértelműen és teljesen. Pillinger és munkatársai azt találták, hogy a megnövekedett kiindulási testsúly, a férfi nem és a nem fehér rassz

érzékenyebb az antipszichotikumok által kiváltott metabolikus diszregulációra. Ebben a vizsgálatban a résztvevők már a kiinduláskor túlsúlyosak voltak, 69%-uk férfi volt és csaknem felük nem a kaukázusi rasszhoz tartozott. Az antipszichotikumok által kiváltott súlygyarapodás összetett kérdés, és dózis-válasz összefüggéseinek vizsgálata segít a klinikusoknak a betegek kezelési tervének optimalizálásában. A második generációs antipszichotikumok súlygyarapodás dózis-válasz görbéinek alakja különböző. Ezt mindig meg kell fontolni a terápia megtervezésénél, hogy ennek a mellékhatásnak az előfordulását mérsékelhessük.

PÉTER LÁSZLÓ

Antidepresszívumok alkalmazása gyulladásos bélbetegségekben (országos reprezentatív tanulmány)

Antidepressant Medication Use in Inflammatory Bowel Disease; A Nationally Representative Population-based Study: Nishani Jayasooriya; Jonathan Blackwell; Sonia Saxena; Alex Bottle; Irene Petersen; Hanna Creese; Matthew Hotopf; Richard C. G. Pollok; Aliment Pharmacol Ther. 2022;55(10):1330-1341.

A depresszió és a szorongás megközelítőleg kétszer olyan gyakori a gyulladásos bélbetegségben (IBD) élők körében, mint az átlagpopulációban, és ezeket a betegségeket gyakran észre sem veszik, vagy alulkezelik. Az IBD populációban megnövekedett az öngyilkosság kockázata is. Az IBD aktív fázisában hasi fájdalom, fogyás, hasmenés és gasztrointesztinális vérzés jelentkezhet, melyek csökkentik az életminőséget, a szociális működést és a mentális jólétet. A depresszió tovább rontja a gyulladásos bélbetegségek tüneteit, és megnöveli az egészségügyi kiadásokat.

A depresszió és a szorongás a leggyakoribb komorbid pszichiátriai rendellenesség, amelyet az IBD-ben szenvedő betegek körében diagnosztizálnak. Ezeknek az állapotoknak a kezelésére leggyakrabban antidepresszívumokat alkalmaznak. Nem volt korábban olyan tanulmány, mely vizsgálta volna, hogy az IBD-s betegek hány százaléka részesül antidepresszív kezelésben, és akik igen, azok a megfelelő dózisban és a megfelelő ideig kapják-e a terápiát.

Ebben a tanulmányban:

- (1) összehasonlították az IBD diagnózist követő antidepresszív kezelés megkezdésének arányát egy IBD nélküli, megfelelő kontroll csoporttal;
- (2) meghatározták az antidepresszív kezelés időtartamát és értékelték a nemzetközi irányelvek betartását;

(3) megvizsgálták a szuboptimális antidepresszív kezelés időtartamával kapcsolatos kockázati tényezőket és az antidepresszívumok felírásának időbeli trendjeit.

Több mint 700 háziorvosi rendelő 18 millió betegnek adatait elemezték, mely reprezentálta az Egyesült Királyság lakosságát. Az átlag utánkövetési idő 9.4 év volt, ami lehetővé tette az eredmények hosszútávú tanulmányozását is.

A triciklusos antidepresszívumok kivételével megvizsgálták a hét leggyakrabban felírt antidepresszívum kezdési arányának időbeli tendenciáit, amelyek a 2012-ben felírt antidepresszívumok több mint 99%-át tették ki.

Az antidepresszívum-használatot úgy határozták meg, mint az első feljegyzett antidepresszív gyógyszerre vonatkozó felírást a IBD diagnózisával kapcsolatosan. Azokat az egyéneket, akik az IBD diagnózisa előtt is használtak már antidepresszívumot, kizárták a vizsgálatból.

2004. január 1. és 2015. december 31. között 14 525 IBD-s esetet azonosítottak. A kontroll csoport 58 100 főből állt, akik közül a későbbiekben 73 főnél diagnosztizáltak IBD-t, akiket később szintén kizártak a vizsgálatból.

Az utánkövetés során azt találták, hogy az antidepresszívumok használatának előfordulási aránya 19.54 és 16.94/1000 személy/év volt az IBD-ben szenvedő egyének, illetve a kontroll csoport, IBD-ben nem szenvedők körében. Az antidepresszívumokat leggyakrabban az IBD diagnózisát követő évben írták fel.

Az antidepresszívumokat átlagban 98 napig szedték, az IBD-s betegek kétharmada (67%) részesült az ajánlott 7 hónapos minimális időtartamnál rövidebb ideig kezelésben. Az IBD diagnózisakor 18–24 éves egyének kétszer nagyobb valószínűséggel hagyták abba az antidepresszív kezelést korábban, mint a diagnózis felállításakor 40 és 60 év közöttiek. Az antidepresszív kezelést kezdő egyének közül a 18–24 évesek 78%-a kapta az ajánlathoz rövidebb ideig a gyógyszert, míg a 40–60 éveseknek csak 61%-a. Minden harmadik (34%) beteg csak egyetlen receptet kapott, ami azt jelenti, hogy 28 napig vagy annál rövidebb ideig szedett csak antidepresszívumot. Az IBD diagnózisa idején 18–24 éves egyének szignifikánsan nagyobb valószínűséggel hagyták abba a kezelést már egyetlen recept felírása után, mint a 40 és 60 év közötti egyének. Összességében a leggyakrabban használt antidepresszívum a citalopram és a sertralin volt.

A tanulmány elsőként vizsgálta az antidepresszív kezelés időtartamát és az IBD-ben közzétett ajánlások betartását. A nemzetközi irányelvek szerint az

antidepresszív kezelést legalább 6 hónapig folytatni kell a depresszió vagy szorongás tüneteinek megszűnése után is, aminek elérése legalább 1 hónapot vesz igénybe. Eredményeik szerint az antidepresszív kezelések kétharmada elmaradt ettől az időtartamtól, így az egyéneket nem kezelték megfelelően. Ez azért fontos, mert a depresszió és szorongás a tünetek megszűnését követően 6 hónapnál rövidebb ideig tartó kezelése nagymértékben növeli a visszaesés kockázatát. A metaanalízis szerint az antidepresszív kezelés folytatása a depresszió sikeres kezelését követően legalább 6 hónapig jelentős mértékben összefügg a visszaesések alacsonyabb arányával. A kezeletlen pszichiátriai komorbiditás viszont kedvezőtlenül befolyásolhatja az IBD betegség lefolyását.

A vizsgálat adatait szerint a hátrányosabb társadalmi-gazdasági területeken élők és a fiatalabb személyek az IBD diagnózisakor különösen ki vannak téve az antidepresszívum-alulkezelés kockázatának. A fiatal felnőttek gyakran költöznek iskolai tanulmányok és munkavállalás céljából, ami akadályozhatja az adekvát terápia elérését. A receptek megfizethetősége szintén befolyásolja az alacsonyabb jövedelműek gyógyszerbeszerzését.

Az IBD diagnózisát követő évben az egyének szignifikánsan nagyobb valószínűséggel kezdenek el antidepresszív kezelést a kontrollokhoz képest. Az antidepresszív kezelést megkezdő IBD-s betegek kétharmada nem fejezi be a megfelelő kúrát. A szolgáltatások jobb integrációja előnyös lehet az IBD-ben és pszichiátriai társbetegségben szenvedő egyének számára.

PÉTER LÁSZLÓ