

# Folyóiratreferátumok

**A szorongásos zavarok benzodiazepin-kezelésének optimalizálása**  
*Optimizing benzodiazepine treatment of anxiety disorders; Jeffrey R. Strawn, MD, Julia Stimpfl, MD; Current Psychiatry (2023) Vol. 22, No. 6*

A benzodiazepinek (BZD) egykor a szorongásos zavarok elsődleges farmakológiai kezelésekként szolgáltak, akár monoterápiában is, mivel szorongásoldó hatásukat gyorsan kifejtik. Tolerálhatóságuk, kockázataik, és antidepresszív hatásuk hiánya miatt az elmúlt évtizedekben azonban ez megváltozott, így manapság elsősorban kiegészítő terápiaként használatosak. Ennek következményeként a klinikusok benzodiazepinekkel kapcsolatos ismeretei is redukálódtak. Mivel a BZD-k továbbra is fontos szerepet játszanak, különösen a terápiarezisztens szorongásos zavarok kezelésében, az alábbiakban összefoglaljuk azon klinikailag releváns farmakológiai tulajdonságaikat, melyek az optimális szer kiválasztását és adagolását segíthetik.

Más gyógyszerekhez hasonlóan a benzodiazepinek is egyszerre potenciálisan előnyösek és károsak, a kettő arányát pedig egyénileg szükséges mérlegelni. Hatásuk gyors, enyhítik az áttöréses és az SSRI-k aktíváló tüneteit, ezáltal fokozzák a kezelés adherenciáját. Ezzel szemben más adatok arra utalnak, hogy memóriakárosodást okoznak, hozzájárulnak a kognitív zavarok kialakulásához, opiátokkal kombinálva növelik az abúzus, függőség és túladagolás kockázatát, poszttraumás stressz szindrómában a prognózist rontják, a terhesség korai szakaszában növelik a spontán vetélés kockázatát, szoptatás esetén a csecsemők 2%-ánál szedációs hatást fejtenek ki, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedőknél pedig az exacerbációk és a véletlen túladagolás veszélyét fokozzák.

A farmakodinámiát tekintve a BZD-k a GABA-A receptorok pozitív allosterikus modulátorai. A GABA-A receptor 5 alegységből áll: 2 alfa, 2 béta, 1 gamma alegységből, ezek együttesen két kötőhelyet, egy GABA és egy BZD kötőhelyet alkotnak. A benzodiazepinek az alfa és gamma alegységek által létrehozott zsebbe kötődnek (szemben az újabb pozitív allosterikus készítményekkel, pl. zuranolon, ami az alfa és béta alegységekhez köt), ami a receptor konformációváltozásán keresztül a GABA iránti affinitását növeli. A BZD receptoroknak BZ1 és BZ2 altípusa ismert. A BZ1 receptorok nagyobb arányban a kortikális, a talamusz, és a cerebelláris régiókban oszlanak meg, BZD kötése esetén a szedatív és anterograd amnéziát okozó hatásért felelősek. A

BZ2 receptorok gamma-2 alegységet tartalmaznak, a limbikus rendszerben és a motoros traktusokban (beleértve a gerincvelő hátsó szarvának neuronjait) oszlanak meg, hatásuk főként szorongásoldó és izomlazító. Gyermekek és serdülők szorongásoldásában a benzodiazepinek kevésbé tolerálhatók és kevésbé bizonyultak hatékonynak, aminek az oka, hogy a GABA-A receptorok expressziója és funkciója 14-17,5 éves korig a szubkortikális régióban, 18-22 éves korig a kortikális régióban nem éri el a felnőttkori expresszió szintjét.

A BZD-k hatásának kezdete és időtartama szorosan kapcsolódik a farmakokinetikához, ami az adagolás, felszívódás, és eloszlás függvényében változik. Orális adagolás után gyorsan felszívódnak és a keringésbe jutnak (alprazolam esetében a T<sub>max</sub> 1,8 óra, lorazepam esetében 2 óra), de ezt a gyomor-bélrendszeri környezet, az étkezés, és más gyógyszerek jelentősen befolyásolják. A diazepam antaciddal (pl. aluminium-hidroxid) való együttes alkalmazása csökkenti a csúcskoncentrációt és 30 perccel meghosszabbítja a felszívódást, de a felszívódás mértékére nincs hatással. Ezen kívül az étkezés közbeni adagolás is lassítja a felszívódást, de a mértékét is növeli 25%-kal. Ez a hatás viszont másképp érvényesül a készítmény típusától függően. Az elnyújtott felszívódású (XR) alprazolam készítmény felszívódási ideje magas zsírtartalmú étkezéssel összekötve hasonlóképpen megnő, mint a szájon diszpergálódó készítménynél, míg XR lorazepam esetében ez a késleltetés elmarad.

A benzodiazepinek passzív diffúzióval jutnak be a központi idegrendszerbe, ami fehérjében, zsírban, és lipiddben gazdag szövet, ezért ezt a sebességet a molekula lipofil tulajdonsága határozza meg. Minél lipofilebb a BZD, annál gyorsabban diffundál a központi idegrendszerbe, majd annál gyorsabban el is hagyja azt, hogy az újraeloszlás során a perifériás zsírszövetekbe jusson. Emiatt az erősen lipofil benzodiazepinek gyorsabb és intenzívebb hatást fejtenek ki, mint a kevésbé lipofil benzodiazepinek, melyek hatása azonban tartósabb. Úgy tűnik, a molekula ezen tulajdonsága meghatározóbb, mint a felezési ideje, ezért igaz az, hogy a diazepam felezési ideje hosszabb, mint a lorazepamé, mégis rövidebb a hatása, ugyanis egyben lipofilebb is.

Metabolizmust illetően a citokrom P450 (CYP) enzimrendszer, azon belül is a CYP2C19 és a CYP3A4/5 vesz részt számos BZD biotranszformációjában, illetve a CYP2B6-ról ismert, hogy hozzájárul a diazepam metabolizmusához. A legtöbb (kivéve a lorazepam, oxazepam, temazepam) BZD oxidatív úton metabolizálódik, ami a CYP3A4-re gyakorolt

gyógyszer- és egyéb nem genetikai hatásokkal befolyásolható, mint például gombaellenes szerek (pl. ketokonazol), kalcium-csatorna blokkolók (verapamil, diltiazem), nefazodon, proteázgátló és makrolid antibiotikumok. Az orális fogamzásgátlók (OCP) több ponton hatnak a BZD-k farmakokinetikájára, beleértve a CYP3A4 gátlását. Míg az oxidált és nitro-redukált molekuláknál (klórdiazepoxid, alprazolam, diazepam és nitrazepam) egyértelmű a clearance csökkenése OCP alkalmazása mellett, a nem oxidatív úton eliminálódó BZD-kre vonatkozó eredmények ellentmondásosak. Hasonló gátló hatás figyelhető meg az SSRI-k, különösen a fluvoxamin alkalmazásakor, illetve grapefruitlé fogyasztásakor, ami a CYP3A4 erős inhibitora. A dohányzás egyértelműen növeli az orálisan adott BZD-k clearance-ét, intravénás alkalmazásban azonban a hatás elmarad, tehát valószínűleg first-pass effektus áll a háttérben.

Májbetegségben szenvedőknél a fehérjekötődés és a metabolizmus megváltozásán keresztül a BZD expozíció is eltérő lesz, ezért a dózis módosítása válhat szükségessé. Egy cirrhózisban szenvedő egyéneken végzett vizsgálatban a lorazepam kötődése csökkent, bár metabolizmusa és clearance-e nagyrészt nem változott.

Az idős kor számos fiziológiai változással jár a szervezetben, például a vese clearance és a citokrómok aktivitásának csökkenésével, a testzsíreloszlás változásával. Ebből az is következik, hogy idős korban a BZD-k tolerálhatósága, hatástartama, felhalmozódása is megváltozik. A klórdiazepoxid és a diazepam felezési ideje akár 4-6-szorosára nő 20 és 80 éves kor között, életévenként körülbelül egy órával növekedve. Egy másik vizsgálatban a diazepamnak és aktív metabolitjának a plazmakoncentrációja 30-35%-kal magasabb volt időseknél. A fehérjekötés csökkenése miatt az alprazolam lassabban ürül ki idős korban. A lorazepam eloszlását és clearance-ét úgy tűnik, nem befolyásolja az idős kor.

Elhízásban az eloszlási térfogat megnő, ez növeli a gyógyszer zsírban való felhalmozódását, így a hatás időtartama elhúzódik. Ezen kívül az elhízás a CYP enzimek gátlásán keresztül a metabolizmust is befolyásolja, továbbá azt is feltételezik, hogy ezzel szemben elhízottaknál a máj nagyobb mérete és a

fokozott UDP-glükuronil-transzferáz aktivitás miatt a clearance nő, így ezek a tényezők összességében befolyásolják a BZD metabolizmust. A diazepam és alprazolam farmakokinetikájának vizsgálatánál elhízottaknál nagyjából megkétszereződtek a felezési idők, azonban az összes metabolikus clearance nem különbözött. A konjugált oxazepam és lorazepam esetében elhízottaknál a clearance is jelentősen nőtt.

Az optimális dózis kiválasztásánál a klinikusnak érdemes szem előtt tartania, hogy mi az a BZD mennyiség, ami felett a tünetek javulása már nem, csak a mellékhatások fokozódása várható. Egy metaanalízis eredményei alapján az alacsony dózisu benzodiazepinek (<3 mg/nap lorazepam-ekvivalens) jobb javulást eredményeztek, mint a közepes dózis (3-6 mg/nap), ami pedig jobb hatást mutatott, mint a magas dózis (>6 mg/nap). Pánikbetegségben a 20-40 ng/ml plazmakoncentráció nyújtotta a legjobb reakciót az ennél alacsonyabb és magasabb koncentrációhoz képest is.

A BZD-k összehasonlítása nehéz. Egy Bayes-i hierarchikus modellezésen alapuló metaanalízis azt találta, hogy a lorazepam, alprazolam, diazepam, és klonazepam trajektória/nagyság diagramjait összehasonlítva a klonazepam éri el leghamarabb a vérben a csúskoncentrációját, mely csúcserték a többihez képest magas és tovább tart, míg a többi BZD statisztikailag nem különbözik egymástól. A rövid felezési idejű benzodiazepinek gyorsan bejutnak a központi idegrendszerbe, de hatásuk ugyanolyan gyorsan meg is szűnik, ami magával hordozza a pszichés függőség veszélyét. Ezzel szemben a klonazepam hatása elnyújtott, emiatt ritkábban adagolandó, két adag között pedig nem jellemző a rebound-szorongás. Tehát olyan helyzetekben, ahol akután, kiszámíthatóan jelentkező szorongás gyors oldása kívánatos, a rövid hatású BZD-k előnyösebbek, míg tartós szorongásoldás esetén inkább a hosszú hatású benzodiazepinek.

Összességében tehát a megfelelő benzodiazepin kiválasztásakor egyaránt szükséges figyelembe venni a páciens sajátosságait (életkor, testtömeg, étkezés, metabolizmus, szimultán gyógyszeres kezelések), a szer farmakológiai tulajdonságait, és a szorongásos tünetek körülményeit.

POLYÁK ELIZA

## Hogyan befolyásolják a GLP-1 agonisták a fogyást?

*GLP-1 agonists for weight loss:*

*What you need to know; Joseph F. Goldberg, MD; Current Psychiatry (2023) Vol. 22, No. 1*

A túlsúly és a testsúly növekedése sok szorongó vagy pszichotikus betegnél okoz problémát, a súlyos mentális betegségben szenvedők több mint fele túlsúlyos vagy elhízott. Ez több tényezőtől is ered, melyek lehetnek pszichiátriai tünetek (pl. anergia, hiperfágia), helytelen táplálkozási szokások, mozgásszegény életmód, gyulladásozó folyamatok, és társbetegségek vagy egyes gyógyszerek iatrogén következményei. Sajnos a kutatások azt mutatják, hogy az antipszichotikus kezelés általánosságban kétszeresére növeli a gyors és jelentős testsúlynövekedés kockázatát, ami mögött antihisztaminerg, közvetlen étvágyfokozó, és inzulinrisztenciára (IR) hajlamosító hatások állnak. Emiatt az életmódváltoztatáson túl többféle farmakoterápiás stratégia bevetése is felmerült már (pro-dopaminerg étvágycsökkentő szerek, stimulánsok, opioid antagonisták, hipoglikémiás szerek), azonban ezeknek a szereknek a súlygyarapodás viszafordítását célzó hatása csekély.

A második generációs antipszichotikumok (SGA) és néhány más pszichotróp szer inzulinrezisztenciát, így az alulhasznosított glükóz túlzott raktározását okozhatja a májban és a zsírszövetekben, érthető tehát, hogy az inzulinaktivitását fokozó szerek (inkretin-mimetikumok pl. GLP-1 agonisták) segíthetnek kivédeni ezt a mellékhatást a glükózfelhasználás fokozása révén. A metformin, bár nem inkretin-mimetikum, szerepét egyre inkább elismerik az SGA-k okozta glikémiás diszreguláció és testsúlynövekedés kivédésében, metaanalízisek mégis azt mutatják, hogy hatása, bár a placebo-nál szignifikánsan jobb, de hosszútávon szerény.

A glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) olyan hormon, melyet a bélnyárcakárhártya L-sejtjei választanak ki étkezés hatására. Hatására fokozódik az inzulinszekréció, csökken a glukagon felszabadulása, tehát a vércukor és az IR csökkenéséhez vezet. A GLP-1 agonisták ezen felül a jóllakottsági központ stimulálásán keresztül az étvágyat is csökkentik, illetve lassítják a gyomor- és bélmotilitást. Az ebbe a családba tartozó tirzepatid a glükózfüggő inzulinotróp polipeptidet is agonizálja, amely további inzulinszekréciót indukál.

A korlátozott biológiai hozzáférhetőség miatt a legtöbb GLP-1 agonista szubkután injekció formájában érhető el, ez alól kivétel a Rybelsus márkanév alatt, tablettaként forgalmazott szemaglutid. Többségüket

az FDA nem kifejezetten testsúlycsökkenésre, hanem 2-es típusú diabéteszben szenvedőknek hagyta jóvá. Szintén kivétel az USA-ban Wegovy néven forgalmazott szemaglutid és a Magyarországon is elérhető Saxenda márkájú liraglutid, melyet az FDA cukorbetegségtől függetlenül 30 kg/m<sup>2</sup> BMI felett indikál.

A GLP-1 agonistákkal végzett, súlycsökkenésre vonatkozó meglévő empirikus adatok többsége túlsúlyos vagy elhízott, 2-es típusú diabéteszben szenvedő egyének vizsgálataiból származnak, nem pedig olyan vizsgálatokból, amelyben ezeket a szereket iatrogén súlygyarapodás ellensúlyozására használták. Ebben a betegpopulációban a szemaglutid, a liraglutid, és a tirzepatid 5-20%-os testtömegvesztést képes előidézni. Egy hasonló retrospektív kohorsz vizsgálat azonban megállapította, hogy szerotonerg antidepresszánsokkal adva a GLP-1 agonisták súlycsökkentő hatása gyengül. Jelenleg a liraglutid az egyetlen GLP-1 agonista, amit az SGA-k súlygyarapító hatásával összefüggésben vizsgáltak: klozapin vagy olanzapin hatására kialakuló prediabéteszes szkizofrén betegek-nél a placebohoz képest szignifikánsan több betegnél alakult ki normális glükóztolerancia, és a testsúlyuk átlagosan 5,3 kg-mal csökkent.

Tolerálhatóságukat tekintve a GLP-1 agonisták leginkább átmeneti gasztrointesztinális panaszokat okoznak. Minden GLP-1 agonista esetében feltűntetik, hogy a termék használata magában hordozza az akut hasnyálmirigy gyulladás, epehólyag betegség, akut vesekárosodás, és hipoglikémia ritka lehetőségét. Állatkísérletek a C-sejtes pajzsmirigy karcinóma dózisfüggő rizikóját jelezték, liraglutidot szedő emberek esetében viszont a medulláris pajzsmirigy-rák megjelenését azonosították, emiatt a családi anamnézisben ismert medulláris pajzsmirigy-rák a liraglutid kontraindikációja.

Azzal kapcsolatban, hogy miként ellensúlyozható az antipszichotikumok okozta súlygyarapodás GLP-1 agonistákkal, még további vizsgálatok várhatók, melyek számos felmerülő kérdésre adhatnak választ. Ilyen például, hogy alapellátó vagy endokrinológus orvossal együttműködve mikor kell, hogy felmerüljön a használatuk. Mikor kell megfontolni a használatukat más szerekkel, például a metforminnal vagy étvágycsökkentőkkel szemben, vagy hogyan lehet biztonságos az alkalmazásuk akár együtt. Továbbá mennyire hatásosak nem SGA, hanem szerotonerg szerek okozta elhízásban. Akik követik az ezen a területen is gyorsan bővülő irodalmat, valószínűleg a köz-eljövőben választ fognak kapni ezekre a kérdésekre.

POLYÁK ELIZA

**Az első, FDA által jóváhagyott gyógyszer  
Alzheimer-kórhoz társuló agitáció kezelésére**  
*FDA Approves First Drug to Treat Alzheimer's  
Agitation; Megan Brooks; Medscape; May 11, 2023*

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) jóváhagyta a brexpiprazolt az Alzheimer-kórhoz (AD) társuló agitáció kezelésére, ezzel az első olyan FDA által jóváhagyott gyógyszerre vált, amely ezt a felhasználási területet célozza. Az FDA Gyógyszerértékelési és Kutatási Központjának Pszichiátriai Osztályának igazgatója, Tiffany Farchione az agitációról úgy nyilatkozott, mint az Alzheimer-kóros betegek ellátásának leggyakoribb és legnagyobb kihívást jelentő tényezője.

Az agitáció tünetei a sétálástól vagy nyugtalanságtól a verbális és fizikai agresszióig terjednek. Farchione szerint ezek a tünetek az asszisztált otthoni vagy idősotthoni elhelyezés vezető okai, és kapcsolatban állnak a betegségprogresszió felgyorsulásával.

A brexpiprazolt az FDA már 2015-ben jóváhagyta, mint kiegészítő terápiát az antidepresszívumokkal kezelt depressziós és a szkizofréniában szenvedő felnőttek számára. A brexpiprazol kiegészítő alkal-

mazásának jóváhagyása az AD demenciához társuló nyugtalanság esetén két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált tanulmány eredményein alapult. Mindkét tanulmányban azok a páciensek, akik 2 vagy 3 mg brexpiprazolt kaptak, statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns javulást mutattak az agitáció tüneteiben, amit a teljes Cohen-Mansfield Agitáció Kérdőív (CMAI) pontszáma mutatott, összehasonlítva azokkal a páciensekkel, akik placebot kaptak.

Az AD demenciához társuló agitáció kezelésének ajánlott kezdő adagja napi 0,5 mg az első 7 nap során, ezt növelték napi 1 mg-ra a 8. és 14. napok között, majd a javasolt céladagra, ami napi 2 mg volt. Az adagot napi 3 mg maximális ajánlott napi adagra lehet növelni legalább 14 nap elteltével, a klinikai válasz és tolerancia függvényében.

A brexpiprazol leggyakoribb mellékhatásai az AD demenciához társuló agitációban szenvedő betegeknél a fejfájás, szédülés, húgyúti fertőzés, felső légúti gyulladások, és alvászavarok.

A gyógyszer betegtájékoztatójában kiemelt figyelmeztetésként szerepel, hogy az idős demencia-pszichózissal kezelt betegeknél az antipszichotikumokkal való kezelés növeli a halálozás kockázatát.

POLYÁK ELIZA