

# Folyóiratreferátumok

## Gyógyszerhatékonyság az antipszichotikum-indukált akatízia kezelésében

*Szisztematikus áttekintés és hálózati metaanalízis*  
Cyril Gerolymos, MD; Romain Barazer, MD;  
Dong Keon Yon, MD, PhD; Anderson Loundou,  
PhD; Laurent Boyer, MD, PhD; Guillaume Fond,  
MD, PhD

A DSM-5 az akatíziát úgy határozza meg, mint „szubjektív nyugtalanságérzet, amelyet gyakran objektív túlzott mozgások kísérnek (például folyamatos lábmozgások, lábról lábra hintázás, sétálás, vagy a leülés és a nyugalmi helyzet megtartásának képtelensége).” Ez a mozgászavar elsősorban antipszichotikumokkal kezelt betegeknél fordul elő, ahol antipszichotikumok által kiváltott akatíziaként (AIA) ismert. Egy 2019-ben közzétett metaanalízis, amely 32 antipszichotikum tolerálhatóságát hasonlította össze, megállapította, hogy az első generációs antipszichotikumok nagyobb kockázattal idézik elő az akatíziát, mint a második generációs antipszichotikumok, ez a kockázat 24-szeres például a zuclopenthixol, egy első generációs antipszichotikum és 1,9-szeres például az aripiprazol, egy második generációs antipszichotikum esetében. Az AIA előfordulási aránya a különböző tanulmányok szerint, amelyek antipszichotikumokkal kezelt betegeket vizsgáltak, 14%-tól 35%-ig terjed. Ez a mellékhatás jelentős klinikai következményekkel jár, beleértve a szuicid rizikó növekedését (ami a korai szkizofréniában az elsődleges halálozási ok), és a kezeléshez való nem megfelelő ragaszkodást (ami a relapszusok elsődleges oka). A legfőbb klinikai ajánlások az AIA kezelésére az antipszichotikum monoterápia megfontolása, az antipszichotikum adagjának csökkentése, és/vagy olyan antipszichotikumra való áttérés, amely alacsonyabb kockázatot hordoz magában az akatízia kialakulására. Ezek a lehetőségek azonban a klinikai gyakorlatban nem mindig kivitelezhetők, és az akatízia kezelése sok esetben kihívást jelent. Ezért szükséges kiegészítő gyógyszerek alkalmazása az AIA enyhítésére.

A cikk írói 3 adatbázist (MEDLINE, Web of Science és Google Scholar) tekintettek át szisztematikusan kettős-vak randomizált klinikai próbákat (RCT-k) keresve, a keresés 2023. május 30. és június 18. között történt. A kiválasztott tanulmányok olyan randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT-k) voltak, amelyek az antipszichotikumokkal kezelt és az akatízia kritériumainak megfelelő betegek esetében

az AIA kiegészítő gyógyszereit hasonlították össze placebóval vagy egyéb kiegészítő kezeléssel. A beválasztott RCT-knek legalább 10 fős mintával kellett rendelkezniük, és csak olyan vizsgálatokat vettek figyelembe, amelyek során a kutatás alatt nem adtak be további gyógyszereket. Továbbá, a vizsgálatoknak validált akatízia pontszámot kellett használniuk. Azokat a kísérleteket, ahol az elsődleges kimenetelhez (az akatízia pontszám a végpontoknál) hiányzott az adat, kizárták. Az adatok kinyerését és szintézisét követően a standardizált átlagkülönbségeket (SMD-eket) páros és hálózati metaanalízis segítségével becsülték meg, random hatású modellel. A Szisztematikus Áttekintések és Metaanalízisek Preferált Jelentési Tételei (PRISMA) irányelveit követték. A szerzők másodlagos célként az egyes gyógyszerek elfogadhatóságának (a tolerálhatósági problémák miatt bekövetkezett kiesések arányának) és tolerálhatóságának (a mellékhatások gyakoriságának) felmérését tűzték ki.

Tizenöt vizsgálat, amely 492 résztvevőt foglalt magában, 10 kezelést hasonlított össze placebóval. Az alábbi gyógyszerek mutattak hatékonyságot, csökkenő hatásméret-sorrendben: mirtazapin (15 mg/nap), biperiden (2,5–15 mg/nap), B6-vitamin (600 mg/nap), mianserin (15 mg/nap), trazodon (100 mg/nap), és propranolol (20–120 mg/nap). A cyproheptadin is hatékonynak tűnik, de az adatok nem elegendőek ennek teljes alátámasztásához. A clonazepam és a valproat nem mutattak meggyőző hatást a placebóval szemben, és jelenleg nem ajánlottak. Ezek az eredmények fontos klinikai következményekkel bírnak.

A mirtazapin, a biperiden, és a B6-vitamin mérsékelt és nagy hatásméreteket mutattak, és hasonló hatékonyságot értek el, a mirtazapin pedig minden elemzésben és alcsoportban következetesen első helyen végzett. Ugyanakkor a mirtazapin kevésbé tolerálható a szedatív hatás és a súlygyarapodás kockázata miatt. A mianserin szintén hatékony az akatízia tüneteinek csökkentésében, és jó tolerálhatósági profillal rendelkezik, kivéve a szedációt. A betegek 10–20%-a nem reagál a mirtazapinra vagy a mianserinre, ami arra utal, hogy a szerotonin-blokádon kívül más mechanizmusok is szerepet játszhatnak az AIA kialakulásában.

A kockázat-haszon arány alapján a B6-vitamin lehet a legjobb lehetőség az AIA kezelésében. Álmatlanság esetén a mirtazapin még mindig előnyben részesíthető a komorbid depressziós zavar kezelésében. A B6-vitamin mérsékelt és nagy hatásméreteket mutatott, és kiváló tolerálhatósági profillal rendelkezik, valószínűleg a dopamin-egyensúly eltolódásának helyreállítása és a szabadgyökök megkötése révén.

A biperiden lehet a legjobb alternatíva, ha a B6-vitamin és a mirtazapin nem hatásos. Antikolinerg hatását mind per os, mind intramuszkuláris formában vizsgálták. Azonban az esetek 48%-ában szedációt tapasztaltak. Az intramuszkuláris biperiden hatás mérete alulbecsült lehet, mivel egy vizsgálatban csak 6 órával az adagolás után értékelték a hatékonyságot, míg felezési ideje 11 és 24 óra között változik. Magasabb dózisok és hosszabb értékelés jobb hatékonyságot eredményezhet. Az optimális dózis 12 mg/nap, az optimális kezelési idő pedig 14 nap.

A trazodon szintén jelentős hatást mutatott, az optimális dózis 100 mg/nap. A leggyakoribb mellékhatás az álmoság, de néhány európai országban, mint Franciaország és Dánia, nincs forgalomba hozatali engedélye. Ritka esetekben priapizmusról számoltak be férfiaknál, különösen, ha bizonyos hematológiai vagy neurológiai betegségek álltak fenn.

A propranolol esetében 50 mg/nap adagban 8 napig adagolva fontos figyelembe venni, hogy a hatékonyságot javítja a 2 napnál hosszabb kezelés. A propranolol hatékonyságának növelésére nem áll rendelkezésre bizonyíték az 50 mg/nap adagon túl. A betaxolollal, egy szelektív  $\beta$ -blokkolóval való összehasonlítás hasonló hatékonyságot mutatott, mivel mindkét szer a  $\beta$ 1-adrenerg receptorok blokkolásán keresztül hat.

A cyproheptadinnal végzett vizsgálatok ellentmondásosak. Noha a SUCRA rangsor negyedik helyre tette, az SMD megbízhatósági intervalluma magában foglalja a 0 értéket, ami arra utal, hogy nem szignifikánsan hatékonyabb a placebónál. További adatokra van szükség, jelenleg nem javasolható a cyproheptadin alkalmazása.

A cyproheptadin, clonazepam, zolmitriptan és valproat nem mutattak jelentős hatást. Nyolc vizsgálatot alacsony torzítási kockázatúnak, kettőt közepes kockázatúnak, ötöt pedig magas kockázatúnak minősítettek. Érzékenységi elemzések általában megerősítették az eredményeket minden gyógyszer esetében, kivéve a cyproheptadint és a propranololt. Nem találtak összefüggést a hatás nagysága és a pszichotikus tünetek súlyossága között.

Összességében a szisztematikus áttekintés és hálózati metaanalízis megállapította, hogy a mirtazapin (15 mg/nap 5 napig), a biperiden (12 mg/nap 14 napig), és a B6-vitamin (600 mg/nap 5 napig) mutatták a legnagyobb hatékonyságot az AIA kezelésében, a B6-vitamin pedig a legjobb hatékonysági- és toleranciaprofillal rendelkezik. Mivel a rendelkezésre álló RCT-k száma alacsony, és a mintaméreték korlátozottak, óvatosság ajánlott. A trazodon (100 mg/nap 5 napig), a mianserin (15 mg/nap 5 napig), és a

propranolol (50 mg/nap 8 napig) hatékony alternatívák lehetnek, bár kevésbé kedvező hatékonysági- és toleranciaprofillal rendelkeznek.

FAROUN MILÁN ENDRE

### **A ketamin és a gyors antidepresszív hatás: új kezelések és új szinaptikus jelátviteli mechanizmusok**

*Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms; Neuropsychopharmacology (2024) 49:41–50; John H. Krystal; Ege T. Kavalali and Lisa M. Monteggia*

A ketamin az ionotróp glutaminerg NMDA receptorok nyitott csatorna blokkolója. A depresszióra (MDD) és terápiarezisztens depresszióra (TRD) kifejlesztett antidepresszív hatásának felfedezése a hangulatzavarok új, hatékony terápiás lehetőségét eredményezte. A felfedezés nem csak betekintést nyújtott a hangulatzavarok neurobiológiájába, de felfedezett olyan fundamentális szinaptikus plaszticitási mechanizmusokat is, amelyek alátámasztják a kezelés hatékonyságát.

Az amerikai FDA 2019-ben jóváhagyta az esketamint a terápia-rezisztens depresszió kezelésére, ez utat nyithat más tudatmódosító gyógyszerek, mint például a pszilocibin vagy a metiléndioximetamfetamin (MDMA) jóváhagyásának is. A NIMH STAR\*D nevű kutatása szerint a depressziós páciensek csupán egyharmadánál érték el remissziót az antidepresszívum kezdeti alkalmazásával, további kezelésekkel szerény, járulékos eredmények voltak láthatóak, körülbelül a betegek egyharmadánál nem volt remisszió négy kezelés után sem, és az egyéves relapszus-ráta a terápiarezisztens tünetekkel rendelkező páciensek között körülbelül 75% volt.

1970-től 1990-ig a Yale Egyetemen rengeteg kutatás foglalkozott a depresszió neurobiológiájához hozzájáruló monoamin jelátviteli rendellenességekkel, illetve azokkal a mechanizmusokkal, melyekkel az ezt a jelátviteli útvonalat célzó antidepresszánsok fejtik ki hatásukat. Az elmúlt évtizedek kutatásai azonban azt bizonyították, hogy annak a keretrendszernek, mellyel a depresszió biológiáját próbáljuk magyarázni, tágulnia kell, új jelátviteli útvonalakat is magába kell foglalnia. John H. Krystal R,S-ketamin infúzióval próbálta az NMDA receptor kognitív funkcióval, pszichózissal és disszociációval kapcsolatos vonatkozásait feltérképezni. Meghatározott egy optimális ketamindózist, mely megváltoztatta a viselkedést (hangulatot) anélkül, hogy anesztéziát vagy delíriumot okozott volna. Összehasonlítható dózisoknál az S-ketamin negatív tünetekre kifejtett hatása korrelált az NMDA recep-

torok in vivo lefedettségével. A későbbi kutatások bebizonyították az R,S- ketamin és az esketamine hatáosságát olyan körképekben, mint a terápiarezisztens depresszió, bipoláris zavar, OCD, vagy PTSD. Depresszió kezelésére használva a minimális kezelési frekvenciára kell törekedni, először heti 2-szer majd heti 1-szer, végül pedig ritkábban, fenntartó kezelés gyanánt. Ezen felül az R,S-ketamin pozitív hatást fejtett ki a szorongásos zavarokkal küzdő betegek körében, és növelte a borderline személyiségzavarban szenvedők munkaképességét és társas készségeit. Ezen szerek hatáosságát és biztonságosságát randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok is igazolták. Az új antidepresszívum és esketamin kombinációjára regálók között megfigyelt a relapszusok száma a csak új antidepresszívumot fenntartó dózisban kapókhoz viszonyítva. Másszóval az esketamin nagyobb relapszusgátló hatást fejtett ki egy évre vonatkoztatva, mint az antidepresszánsok a placebocsoporthoz viszonyítva. Az NMDA receptorok terápiás ablaka igen szűk: 3 randomizált, placebo-kontrollált tanulmány alapján, ha a dózist megfelezzük (0,2 mg/kg vagy ez alatt) megszűnik az antidepresszív hatás, míg a dózis megduplázása (1 mg/kg) jelentősen növeli a disszociatív tünetek intenzitását, a terápiás hatás érdemi növelése nélkül. Anesztetikus dózisban (2 mg/kg felett) úgy tűnik, nincs antidepresszív hatása.

A szinaptikus glutamátfunkció down-regulálva van a kortikális körökben, főleg a frontális kéregben major depresszióban és PTSD-ben szenvedő betegeken. A glutamát-diszfunkció másik, ezen körképekben előforduló formája a szinapszisok elvesztése ('synaptic pruning'). Ezek alapján nem meglepő arra számítani, hogy a ketamin gyors hangulatjavító hatása vagy maszkírozza ezeket a deficiteket, vagy ezekkel ellentétesen hat.

A korábbi preklinikai tanulmányok a klasszikus antidepresszívumok kapcsán szoros összefüggést mutattak az antidepresszív hatás és BDNF-TrkB receptor szignalizációs útvonalak között. A ketamin esetében fellépő 'synaptic scaling' szintén szigorúan függ ettől az interakciótól. Ezen felismerés vezetett az eukarióta elongációs faktor 2 (eEF2) és az eukarióta elongációs faktor kináz (eEF2K) ebben a folyamatban játszott szerepének tisztázásához. Az eEF2 egy kalcium-kalmodulin-dependens protein kináz. A spontán glutamát felszabadulás által mediált NMDAR akti-

váció - mely nyugalmi kalcium szignalizációt okoz - is elég az eEF2K aktivitásának fenntartásához. A ketamin blokkolja a tonikus NMDAR aktivációt, ezáltal az eEF2K aktivitása is gátlódik, az eEF2 defoszforilálódik, ezzel megszűnik a dendritikus proteinszintézis gátlása és növekszik - többek között - a BDNF transzlációja. A BDNF aktiválja a poszt-szinaptikus TrkB receptorokat, melyek promótálják az AMPA receptorok inszercióját, mely a szinaptikus potenciáció azon új formájához vezet a hippokampuszban, ami a gyors antidepresszív hatás alapja. Egy másik munkában felmerült, hogy a ketamin közvetlenül a TrkB receptorok transzmembrán régióján is hathat, facilitálva ezzel a BDNF felszabadulást. Ez közös mechanizmust feltételezne a konvencionális antidepresszívumok és a ketamin hatásmechanizmusa között, bár nem ad magyarázatot az eltérő időbeli lefolyásra.

A nemrégiben folytatott klinikai kutatások azt mutatták, hogy a ketamin tranziensen a kérgi glutamátfelszabadulás növekedését okozta, mely korrelált az antidepresszív hatással. Egészséges alanyokon a glutamátfelszabadulás növekedése a frontális kéregben korrelált a pszichotikus tünetekkel és a kognitív érintettséggel. Később kevert csoporton, amiben egészségesek (n=14) és major depresszióban szenvedő páciensek (n=7) vettek részt, 13%-os glutamát feldúsulást találtak, mely a disszociatív tünetekkel mutatott összefüggést.

A ketamin gyors antidepresszív hatásának felfedezése új irányt adott a neuropszichiátriai kutatásoknak. A ketamin gyors hatása a depresszió tüneteinek enyhítésében a szinaptikus jelátviteli mechanizmusokra összpontosul, nem pedig a hosszútávú strukturális változásokra. Ez arra utalhat, hogy a ketamin a homeosztatisz plaszticitás előidézésével enyhíti a depresszió tüneteit. A jövőbeli kutatások egyik iránya lehet olyan vegyületek azonosítása, amelyek közvetlenül a homeosztatisz plaszticitást célozzák meg, mint potenciális új antidepresszív terápiák. Az is fontos kutatási terület, hogyan lehet a ketamin antidepresszív hatásait fenntartani anélkül, hogy ismételt dózisokra lenne szükség, például a downstream jelátviteli útvonalak célzott befolyásolásával. A ketamin hatásmechanizmusának tanulmányozása hidat épített a szinaptikus jelátvitel és a klinikai gyakorlat között, megnyitva az utat új terápiák kifejlesztése felé, amelyek gyors hatásúak és tartósan hatékonyak, kevesebb mellékhatással.

FAROUN MILÁN ENDRE