

Folyóiratreferátumok

Szisztematikus áttekintés és hálózati metaanalízis: Az antipszichotikumok és az antiepileptikumok vagy a lítium hatékonysága és biztonságossága akut mánia kezelésében gyermekek és serdülők körében

Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents; Giovanni Vita, MD, Viktor B. Nöhles, MA, Giovanni Ostuzzi, MD, Corrado Barbui, MD, Federico Tedeschi, PhD, Fabiola H. Heuer, MSc, Amanda Keller, BSc, Melissa P. DelBello, MD, Jeffrey A. Welge, PhD, Thomas J. Blom, MS, Robert A. Kowatch, MD, PhD, Christoph U. Correll, MD; Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (2025), Vol. 64, No. 2

A bipoláris zavar (BD) súlyos pszichiátriai betegség, melynek élettartam-prevalenciája 2,4%, és a betegek felénél akár 13 és 18 éves kor között (korai kezdetű BD) vagy 13 éves kor előtt elkezdődik (nagyon korai kezdetű BD). Korai kezdet esetén magasabb öngyilkossági kockázattal, súlyosabb mániás és depressziós tünetekkel, több epizóddal, gyakoribb szerhasználattal és egyéb társbetegségekkel, gyakran ultradián ciklusokkal jár együtt.

A BD diagnózisa gyermekeknél és serdülőknél kihívást jelent, mivel a tünetek eltérőek lehetnek a felnőttekéhez képest, ráadásul a hangulatingadozás ennek az életkornak a természetes velejárója, ami megnehezíti a tünetek időbeli értékelését. Továbbá gyakran jár együtt olyan neurodevelopmentális társbetegségekkel, mint a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar, vagy más pszichés zavarokkal, mint az oppozíciós viselkedés-zavar, szorongásos kórképek, tanulási nehézségek, ritkán autizmus spektrumzavar. Vita tárgyát képezi, hogy a gyermekkori és felnőttkori bipoláris zavar ugyanazon betegség különböző megnyilvánulásai-e, de a neurológiai vizsgálatok, a társbetegségek, és longitudinális vizsgálatok ezt alátámasztani látszanak.

Az irányelvek szerint a bipoláris zavar elsővonalbeli kezelésében a felnőttkorhoz hasonlóan gyermekkorban is a második generációs antipszichotikumok (SGA) és hangulatstabilizálók (MS) jönnek szóba. Ugyanakkor gyermekeknél és serdülőknél az SGA-k alkalmazásáról kevés randomizált kontrollált vizsgálati adat áll rendelkezésre, és a metabolikus mellékhatások kockázata is nagyobb a hangulatstabilizálókhoz képest. Egy metaanalízis összehasonlította az antipszichotikumok és hangulatstabilizálók haté-

konyságát és biztonságosságát bipoláris I. zavarral diagnosztizált gyermekek és serdülők kevert epizódjában, és a topiramát kivételével az atípusos szerek hatékonysága jelentősen nagyobbak bizonyult a placebohoz képest, mint a hangulatstabilizálóké, de nagyobb arányban okoztak súlygyarapodást és álmoságot. Az SGA-k nagyobb hatékonysága fiataloknál valószínűleg annak tudható be, hogy ezek a gyógyszerek az olyan, gyakran társuló tüneteket is célozzák, mint az oppozíciós tünetek, ingerlékenység, viselkedési és érzelmi szabályozási problémák. Egy post hoc elemzés kimutatta, hogy a risperidon ADHD-val társuló esetekben hatékonyabb, mint a lítium, míg ADHD nélküli betegeknél a két gyógyszer hasonló javulást eredményez.

Mivel az előbb említett, 2010-es metaanalízis óta számos új kutatási eredmény látott napvilágot, jelen metaanalízis célja az volt, hogy szisztematikus áttekintést nyújtson a hangulatstabilizálók és atípusos antipszichotikumok hatékonyságáról és biztonságosságáról mániás vagy kevert fázisban lévő bipoláris gyermekek és serdülők esetében. Ehhez aktív-kontrollált kutatások eredményét is felhasználták, így az egyes szerek nemcsak placebohoz, hanem egymáshoz képest is összehasonlításra kerültek.

A kiválasztási kritériumok szerint a metaanalízisbe BNO vagy DSM szerint bipoláris I. zavarral diagnosztizált 18 év alatti személyek kerültek bevonásra. A szigorú szűrések, a címek és absztraktok átvizsgálása, az utólagos elemzések és áttekintő vizsgálatok kizárása után végül 18 közvetlen összehasonlító vizsgálat került felhasználásra, melyekben összesen 2844 páciens vett részt, minden vizsgálatot az Egyesült Államokban végeztek. A betegek életkora 3 és 18 éves kor között változott, az átlagéletkor 11,74 év volt. Hat antipszichotikum (aripirazol, asenapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon), négy hangulatstabilizáló (lítium, oxcarbazepin, topiramát, valproát) és egy kombináció (olanzapin + topiramát) hatását hasonlították össze hálózati metaanalízist használva, mely során random-hatású modelleket alkalmaztak, a hatásokat standardizált átlagkülönbséggel (SMD) és relatív kockázattal (RR) becsülték, 95%-os megbízhatósági intervallummal, a bizonyítékok minőségét pedig a CINeMA módszertannal értékelték.

Az elsődleges kimeneteli változók a mániás tünetek átlagos csökkenését mérték, illetve a válaszadási arányt, vagyis, hogy hány beteg ért el klinikailag jelentős javulást. Az eredmények alapján úgy tűnik, az akut mánia tüneteinek enyhítésében hat kezelés volt hatékonyabb a placebonál, a hatásnagyságuk szerint csökkenő sorrendben ezek a risperidon, olanzapin, aripirazol,

quetiapin, asenapin, ziprasidon voltak. A bizonyítékelemzés szerint az SGA-k között a tünetek csökkentésében a quetiapin hatékonyságára vonatkozó bizonyíték volt a legmegbízhatóbb. A javulás nem volt szignifikáns topiramát, olanzapin-topiramát kombináció, lítium, oxcarbazepin és valproát esetében, ezek közül a lítium közelítette meg egyedül a szignifikanciaküszöböt. A válaszadási aránynál az eredmények ezzel szinte megegyezők voltak a különbséggel, hogy míg a lítium elérte a szignifikancia küszöböt, a ziprasidon (egyedülként az antipszichotikumok közt) nem, illetve a quetiapin megbízhatósága itt csak mérsékeltnak volt tekinthető.

A másodlagos kimeneteli változók alapján a következő megállapítások voltak tehetők: A risperidon egyedüli szerként csökkentette a depressziós tüneteket, azonban a legnagyobb vércukor- és prolaktinszint emelkedést váltotta ki. Az aripiprazol, asenapin, quetiapin és ziprasidon javította a funkcionalitást. Míg az aripiprazol, a ziprasidon és az olanzapin csökkentette az ineffektivitás miatti lemorzsolódást, oxcarbazepin, ziprasidon, és lítium terápiával nagyobb volt azoknak az aránya, akik a nemkívánatos hatások miatt kiestek a vizsgálatokból. A topiramát minden másik szerhez és a placebohoz képest is szignifikánsabban kisebb testsúlynövekedést okozott. Ebben a változóban az olanzapin szedése kiemelkedően nagy testsúlynövekedéssel járt a quetiapinhoz, oxcarbazepinhez és asenapinhez képest is. A trigliceridszintet a risperidon, a quetiapin, az asenapin, és a lítium emelte placebohoz vagy egyéb szerekhez képest. A placebohoz képest a lítium gyakrabban járt hányingerrel, az aripiprazol pedig extrapiramidális mellékhatásokkal.

Összességében tehát levonható a következtetés, miszerint bipoláris zavarral küzdő fiatalkorúak esetében a ziprasidon kivételével a második generációs antipszichotikumok hatékonyabbak voltak az akut mániás tünetek csökkentésében, mint a hangulatstabilizálók. Mi több, a vizsgált hangulatstabilizálók közül kizárólag a lítium mutatkozott hatékonyabbnak a placebonál. A risperidon, bár nagymértékben csökkentette a mániás tüneteket, ez egyrészt a neurodevelopmentális rendelleneségek tüneteire való hatással is magyarázható, másrészt a 12 év alattiak kizárásával a többi atípusos szerhez képest ezen előnye már nem volt érzékelhető, és mellékhatásprofilja miatt hosszútávú egészségügyi kockázatokkal jár. Bár az SGA-k akut fázisban hatékonyabbak, a hosszútávú fenntartó kezelések szempontjából a hangulatstabilizálóknak továbbra is fontos szerepük lehet, különösen mivel az SGA-k jelentős mellékhatásokat

okozhatnak, például testsúlynövekedést, metabolikus eltéréseket és szedációt. Ezért további, hosszabb távú vizsgálatok is szükségesek, amelyek nemcsak az akut tünetek csökkentésére, hanem a visszaesés megelőzésére és a tolerálhatóság hosszú távú értékelésére is fókuszálnának.

POLYÁK ELIZA

A clozapin hatásmechanizmusa

The mechanism of action of clozapine;

Paul D Morrison, Sameer Jauhar, Allan H Young;

J Psychopharmacol 2025 Feb 13;2698811251319458.

doi: 10.1177/02698811251319458

A clozapin egyedi farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik az antipszichotikumokon belül. Hatékony a terápiarezisztens szkizofréniában, nem okoz extrapiramidális mellékhatásokat, és hosszútávú alkalmazása mellett csökken az öngyilkossági és morbiditási arány is.

Két jelentős hipotézis merült fel a clozapin hatékonyságának magyarázatára: az egyik szerint a clozapinnak egyedi kötődési mintázata van a központi dopamin receptorokon, a másik szerint a szerotonin 5HT_{2A} receptorokhoz kötődik. Mindkét elmélet azonban rendelkezik bizonyos hiányosságokkal.

Az antipszichotikus gyógyszerek fejlődéstörténetében kiemelkedő szerepet tölt be a dopamin D₂-receptorok antagonizmusa, amely az 1970-es évek óta központi elemét képezi a szkizofréniára dopaminhipotézisének. A clozapin, hasonlóan a quetiapinhoz, alacsony affinitást mutat a D₂-receptorokhoz, míg a többi általánosan alkalmazott antipszichotikum affinitása a D₂-receptorokhoz sokkal nagyobb. A clozapin és a quetiapin alacsony dopamin D₂-receptor affinitása magyarázza a motoros mellékhatások hiányát, nem indokolja azonban a különbséget hatékonyságukban.

Mivel a clozapinnak nagyobb affinitása van a D₄ dopamin receptorokhoz, mint a D₂-höz, feltételezték, hogy ez magyarázza a clozapin eltérő hatékonyságát. Ez az elképzelés nem bizonyult tartósnak, mivel a szelektív D₄-antagonisták nem mutattak hatékonyságot a klinikai vizsgálatokban, és közben az is kiderült, hogy számos más antipszichotikum is blokkolja a D₄-receptorokat. Hasonló történet játszódott le a dopamin D₁-receptor esetében is, amikor a szelektív D₁-antagonisták vallottak kudarcot, hatástalannak bizonyulva szkizofréniában szenvedő betegeknél.

A pszichedelikus szerek a központi 5HT_{2A} receptorok stimulálásával fejtik ki hatásukat. Kutatások folytak LSD-antagonista molekulák kifejlesztése érdekében, melyek lehetséges antipszichotikus hatását

vizsgálták. A klinikai gyakorlatban elsőként alkalmazott risperidon nagy affinitást mutat az 5HT_{2A} receptor iránt; azonban a terápiarezisztens szkizofrénia esetén hatékonysága nem éri el a clozapin szintjét. Ugyanez igaz az úgynevezett kettős D₂/5HT_{2A} osztályba tartozó más antipszichotikumokra is.

A clozapin nagy affinitással rendelkezik az 5HT_{2A} receptorhoz, de ez a tulajdonsága nem egyedülálló sem az első, sem a második generációs antipszichotikumok osztályában. Ennek alapján a 5HT_{2A} receptorokhoz való kötődés nem ad magyarázatot a clozapin kiemelkedő hatékonyságára.

Az acetilkolin a neurotranszmitterek prototípusa, amelyet a 20. század elején azonosítottak, mint a bolygóideg és a szív közötti kémiai közvetítőt, valamint a neuromuszkuláris junkció transzmitterét.

A központi idegrendszerben a kolinerg pályák jól körülhatároltak, három kategóriába sorolhatók. Először is, a tanulásban és a memóriában részt vevő kolinerg neuronok a bazális előagyi központokból az agykéregbe és a hippocampusba vetülnek. Másodszor, az agytörzs pedunkulopontin régióból és laterodorzális tegmentális magból eredő kolinerg rostok hozzákapcsolódnak a felszálló aktivációs rendszerhez. Kiemelendő, hogy ezek a kolinerg rostok a közepagyban található dopamin központokhoz projekciókat adnak. Végül, a striátumban van egy kolinerg interneuron-populáció, amely szinapszisokat hoz létre a közepes tüskés neuronokon, a striátum kimeneti neuronjain.

Számos első és második generációs antipszichotikum, köztük a clozapin is, nanomoláris tartományban kötődik a muszkarinreceptorokhoz. A legfontosabb különbség azonban az, hogy míg sok más antipszichotikum erős antagonistaként hat a muszkarinreceptorokon, a clozapin agonistaként működik.

Fontos kérdésként merül(t) fel, hogy egy olyan agonista, amely a muszkarin M₄-receptorokon fejti ki hatását, azonban csekély affinitással bír a dopamin D₂-receptorokhoz, rendelkezik-e antipszichotikus tulajdonságokkal nemcsak a preklinikai vizsgálatok során, hanem szkizofréniában szenvedő emberek esetében is.

A KarXT gyógyszer III. fázisú klinikai vizsgálati szkizofréniában kedvező eredményeket hoztak. A KarXT készítményt engedélyezték az Egyesült Államokban a szkizofrénia kezelésére, és Cobenfy néven kerül kereskedelmi forgalomba. A KarXT az M₁ és M₄ muszkarin altípusokra szelektív agonistát (xanomelin) tartalmaz, valamint egy széles spektrumú muszkarin antagonistát (trospium), amely nem jut be

az agyba. Erre azért van szükség, hogy ellensúlyozza a perifériás autonóm mellékhatásokat és javítsa a tolerálhatóságot.

Az emraklidin, az M₄-receptorok szelektív pozitív alloszterikus modulátora, jelenleg szkizofrénia kezelésére vizsgálják. Ez egyike a nyolc kolinerg gyógyszerjelöltnek, amelyeket kognitív funkciók (M₁) vagy pszichózis (M₄) kezelésére fejlesztenek. A KarXT sikerével új időszak kezdődhet a pszichofarmakológiában.

A következő néhány évben válaszokat kaphatunk néhány fontos klinikai kérdésre. Először is, hatékonynak bizonyulnak-e az új kolinerg gyógyszerek a terápiarezisztens pszichózis kezelésében? Másodszor, hatékonynak bizonyulnak-e a szkizofrénia negatív és kognitív tünetei ellen? Harmadszor, javítják-e a tardív diszkinéziát, hasonlóan a clozapinhoz? Negyedik kérdésként felmerül, hogy csökkentik-e az öngyilkossági és halálozási arányokat a clozapinhoz hasonló mértékben? Végül, az új kolinerg gyógyszerek mellékhatásprofilja vajon mentes-e a clozapinnal összefüggésbe hozható súlyos mellékhatásoktól, mint például tüdőgyulladás, agranulocitózis, szívizomgyulladás, súlygyarapodás és ileusz? A KarXT közelmúltbeli III. fázisú klinikai vizsgálatainak eredményei ígéretesek, kedvező tolerálhatóságot, a súlygyarapodás elmaradását és viszonylag enyhe gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat mutattak.

A clozapin klinikai farmakológiája egyedülálló más antipszichotikumokhoz képest. A jelenlegi kutatások arra utalnak, hogy a clozapin specifikus antipszichotikus tulajdonságai összefüggésbe hozhatók a muszkarin acetilkolin receptorok (M₄ és esetleg M₁) parciális agonista hatásával.

A muszkarinreceptor-agonisták ígéretes lehetőséget kínálnak a szkizofrénia kezelésében, mivel pozitív eredményeket mutattak a kondicionált elkerülési válaszban, ami az antipszichotikus hatás egyik fontos markere. Jelenleg egy kolinerg alapú gyógyszer, a KarXT, van forgalomban a clozapin mellett. A közeljövőben várhatóan további kolinerg molekulák kerülhetnek klinikai alkalmazásba.

A kolinerg alapú antipszichotikumok megjelenésével egyesek szerint a pszichiátriában jelentős mérföldkőhöz érkeztünk, hasonlóan Delay és Deniker 1950-es évekbeli, a klórpromazin antipszichotikus hatásának kimutatásához, vagy magának a clozapinnak a bevezetéséhez a 20. század utolsó évtizedeiben. Ironikus volna, ha a clozapin hatásmechanizmusának tisztázása egyidejűleg történne olyan gyógyszerek megjelenésével, amelyek potenciálisan felválthatják annak használatát a klinikai gyakorlatban.

NAGY ARTÚR