

Folyóirat-referátumok

Az antidepresszív farmakoterápia megszakításának irányvonalai: szisztematikus review

Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review; Emma Maund, Beth Stuart, Michael Moore, Christopher Dowrick; Adam W.A. Geraghty, Sarah Dawson, Tony Kendrick; Ann Fam Med. 2019 Jan;17(1):52-60.

Az elmúlt évtizedben az antidepresszív gyógyszerek receptjeinek száma megkétszereződött a nyugati társadalmakban, melynek legfőbb oka a kezelés növekvő időintervallumában keresendő. Habár a farmakoterápia fenntartása jellemzően indokolt a relapszus megelőzésében, a felhasználók közel 30-50%-ának esetében nem áll rendelkezésre bizonyítékon alapuló indikáció a hosszú távú kezelés szükségességét illetően. Az antidepresszív kezelés elhagyásának módját tárgyaló aktuális irányelvek csupán konszenzuson alapulnak. A végeredményben 12 kutatást szintetizáló jelen tanulmány az antidepresszív terápia elhagyásának várható kimeneteleiről, valamint a potenciálisan effektív alternatíváknak bizonyuló intervenciókról hivatott áttekintést nyújtani.

Két antidepresszívum-diszkontinuációról beszámoló kutatás a legmagasabb eredményes megszakítási arányt (87% és 95%) a kognitív viselkedésterápiát fokozatos dóziscsökkentéssel kombináló módszer esetében mutatta. A dóziscsökkentést immáron mindfulness-alapú kognitív viselkedésterápiával (MBCT) kiegészítő három vizsgálat 55% és 75% közötti sikeres elhagyási rátáról számolt be. A legkevésbé hatékony eszköznek a háziorvosi felhasználásra létrehozott, páciensspecifikus, a dózis csökkentésének mikéntjét részletező tájékoztatók használata (6%) bizonyult. 12 hónap elteltével az általános klinikai gyakorlattal (8%) összehasonlítva nem mutatkozott szignifikáns különbség a két eljárás között. Jellemzően azok a páciensek hagyták el sikeresen a gyógyszert, akik megelőzően rövidebb ideig szedték azt.

Egy randomizált kontrollált vizsgálat a desvenlafaxin-terápia (50 mg/nap) fokozatok nélkül való elhagyásának módszerét az elhagyást megelőzően redukált gyógyszerdózist alkalmazó átmeneti időszak (1 hét) beiktatásának gyakorlatával hasonlította össze. Szignifikáns különbség volt a diszkontinuációból fakadó kedvezőtlen mellékhatások megjelenése között, azonban nem dokumentáltak eltérést a diszkontinuációs szindróma létrejöttének kockázatában.

Egy első és egyetlen major depresszív epizódot követően paroxetinnel kezelt 385 páciens vizsgáló kutatás szignifikánsan kevesebb diszkontinuációs szindrómát észlelt azok körében, akik kéthetente történő 10 mg-os dózisredukcióval, fokozatosan hagyták el a készítményt. Azon 41 kezelt alany közül, akik egyszerűen hagyták el a tablettát, 36 esetében újraindították a terápiát, majd 2-től 4 hétig tartó időközönként, 5 mg-onként fokozatosan csökkentették a kezdő dózist, mely eljárás eredménye képpen végül nem tapasztalták a diszkontinuációs szindróma visszatértét.

Hat tanulmány számolt be 6 hónapon belül jelentkező relapszusról a gyógyszerelhagyást követően. Egy kognitív viselkedésterápia hatékonyságát vizsgáló megvalósíthatósági tanulmányban 12 nőből 2-nek tért vissza a betegsége a 10 hetes dózisredukcióval telt időszakban. Egy retrospektív tanulmány eredményei szerint 41, paroxetinkezelés hirtelen elhagyását követően diszkontinuációs szindrómában szenvedő páciens nem tapasztalt visszaesést fokozatosabb leépítési stratégiát (88%) vagy antidepresszívumváltást követően (12%). Egy másik kutatás tanulsága szerint a depresszió és a pánikbetegség kétszer olyan hosszú idő után tér vissza a terápiában addig használt gyógyszer fokozatos leépítését követően, mint annak rapid elhagyása esetén. Két tanulmány metaanalízise szignifikánsan alacsonyabb kiújulási kockázatot talált a kognitív viselkedésterápiát fokozatos leépítéssel kombináló, valamint az általános klinikai kezelést fokozatos leépítéssel kiegészített metódusok összehasonlítása után 2 év (15%-25% vs. 35%-80%) valamint 6 év (40%-50% vs. 75%-90%) elteltével. Két, MBCT-t fokozatos dóziscsökkentéssel kombinált vizsgálatot fenntartó antidepresszívum-terápiával összehasonlító metaanalízis nem mutatott különbséget a két módszer között 15 hónapos, valamint hosszabb időintervallumban (44-48% vs. 47-60%).

A háziorvosoknak az antidepresszívumok elhagyásáról és a dóziscsökkentés módjáról küldött ajánlások nem eredményeztek jelentős hatást pácienseik életminőséggel korrigált életéveinek mutatójában. Két tanulmány metaanalízise, mely az MBCT-vel kombinált fokozatos dóziscsökkentést hasonlította össze a fenntartó antidepresszívum kezeléssel, azt találta, hogy nincsen különbség a WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life Instrument) fizikális doménjében, de statisztikailag jelentős különbséget állapított meg a pszichológiai és szociális doménben 1 hónap elteltével. A 12 hónapos és azt meghaladó időintervallumokban azonban nem mutatkozott különbség az említett doménekben. Egy kutatás nem talált szignifikáns különbséget az EQ-5D (European

Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire) kérdőív mutatóin az MBCT+fokozatos dóziscsökkenés, valamint a fenntartó gyógyszeres kezelés között egyetlen vizsgált időszakban sem.

A górcső alá vett számos kutatásban a terápia megszakítása a fenntartó kezelés szakaszában zajlott és a relapszust megelőzően eredményes volt (az elhagyást követő 4-6 hónapban), míg mások a profilaktikus fázisban vizsgálozták. Ez a megkülönböztetés potenciálisan fontos, mert az irányelvek 6-9 hónapig tartó fenntartó kezelést javasolnak az első depresszív epizódot követően, majd azt követő 2 éves profilaktikus kezelést, vagy hosszabb időt visszatérő epizódok esetén. A fenntartó és profilaktikus szakasz közötti különbségtétel klinikai hasznát megkérdőjelezte egy áttekintő tanulmány, mely nem talált egyértelmű különbséget ezek relapszus rizikóját csökkentő hatásában.

Jelen összefoglaló tanulmány azt a konszenzuson alapuló iránymutatást támasztja alá, mely szerint az antidepresszívumok fokozatos leépítése javasolt azok átmenet nélkül való elhagyása helyett, továbbá felveti az szükségességét egy kisebb lépésekben haladó, biztonságosabb leépítés mikéntjével foglalkozó vizsgálati területnek.

Az említett pszichológiai terápiák alkalmazása lehetőséget nyújt a páciensek támogatására a visszaeséstől való félelem enyhítése és az önhatékony potenciáljának erősítése által, valamint várhatóan csökkenti a relapszusok számát is. Mindazonáltal ez a többszörösen effektívnek bizonyuló terápiás megközelítés a depresszió és szorongás kezelésére megszünteti az igényt az elsődlegesen farmakoterápiás megközelítés tekintetében, anélkül, hogy növelné a relapszusok kockázatát.

ALI DORINA



Aripiprazol-indukálta alváshoz kapcsolódó évszavar – Esetbemutató

Aripiprazol-induced Sleep-related Eating Disorder – A Case Report; Nebuyuki Kobayashi; Masahiro Takano; J Med Case Reports 2018;12(91)

A szerzők által bemutatott eset a vonatkozó irodalomban az első, ahol az aripiprazollal összefüggésben leírták az alváshoz kapcsolódó évszavart (Sleep-Related Eating Disorder, SRED). Ezen rendellenesség a paraszomniák azon fajtája, amikor a páciens az éjszakai alvás során felkel enni vagy inni, anélkül, hogy ennek tudatában lenne. Előfordul, hogy ilyenkor rendhagyó dolgokat fogyaszt, vagy megsérül az étel

megszerzése, elkészítése közben, reggel pedig teltségérzete van. Jellemzően a történetekre nem emlékszik. Ez különbözteti meg a SRED-et az éjszakai evés szindrómától, amikor a betegek tudatában vannak annak, hogy éjjel éberek, és nagy mennyiségű ételt fogyasztanak. Bizonyos gyógyszertípusokról, pl. szedatívumokról, szorongáscsökkentőkről, vagy egyes atípusos antipszichotikumokról korábban leírták, hogy kapcsolatba hozhatók a SRED kialakulásával. Leggyakrabban a zolpidem oki szerepét találták ezen esetekben.

A szerzők által bemutatott páciens 41 éves, depresszióban és inszomniában szenvedő japán férfi. Anamnézisében sem nála, sem a családjában nem szerepelt semmilyen korábbi alvás- vagy evészavar. A férfi a terápia megkezdésekor is elhízottnak bizonyult, testsúlya 90 kg, magassága 167 cm, a BMI 32,2 kg/m² volt. Az elvégzett laborvizsgálatok során enyhén emelkedett májfunkciós paramétereket, illetve emelkedett triglicerid-szintet találtak. Maximális dózisban alkalmazott sertralin mellett zolpidem, flunitrazepam illetve clotiazepam medikációban részesült, mely mellett depressziós tünetei csak mérsékelten javultak, bár alvászavara megszűnt. További 4 hónap elteltével terápiáját 3 mg aripiprazol hozzáadásával egészítették ki, melyre a depressziós tünetek azonnali további javulást mutattak, étvágya fokozódott. 3 héttel az aripiprazol beállítását követően a páciens édesanyja jelezte, hogy a beteg az éjszaka folyamán felkel, és a hűtőből ételt fogyasztott. Ezalatt kontaktusba nem volt vonható, reggel pedig a történetekre egyáltalán nem emlékezett. Ez az epizód két napon át ismétlődött. Az eltelt 3 hét alatt a páciens 5 kg-ot hízott. Az elvégzett kontroll vizsgálatok a súlygyarapodást magyarázó hormonális vagy anyagcsere-eltérést nem találtak. Az aripiprazol és a zolpidem dózisának csökkentését javasolták, de tekintettel arra, hogy a csökkentett dózisú zolpidem mellett a páciens inszomniája visszatért, a kezdeti adagban folytatta tovább a szedését. Az aripiprazol 1,5 mg-ra való csökkentését követően az éjszakai evéssel járó epizódok gyorsan és teljesen megszűntek. Ebben az esetben tehát a zolpidem dózisa látszólag nem volt összefüggésben a SRED kialakulásával, bár szerepe nem kizárható. Viszont a páciens elmondása alapján, az aripiprazol bevezetését megelőzően is előfordult olyan eset, hogy nem emlékezett rá, hogy éjszaka kiment a mosdóba. Ez a tünet a csökkentett dózisú antipszichotikum mellett is megmaradt, és csak akkor szűnt meg, mikor a zolpidemet triazolamra váltották.

Korábban is leírták már alváshoz kapcsolódó évszavart atípusos antipszichotikum – risperidon, quetia-

pin és olanzapin – alkalmazása során, de aripiprazollal összefüggésben ez az első referált eset. Összehasonlítva a szakirodalomban fellelhető esetleírásokat, érdemes kiemelni, hogy 6-ból 5 alkalommal a diagnózis affektív kórkép volt, amikor az antipszichotikumok relatíve kis dózisa indukálta az alváshoz kapcsolódó evészavart. A rendelkezésre álló adatok alapján elképzelhető, hogy ezen mellékhatás kialakulásában a páciensek metabolikus állapotának, illetve környezeti hatásoknak is szerepe lehet.

Korábbi kutatásokban azt találták, hogy a SRED megszüntethető dopaminagonisták alkalmazásával, így az egyik lehetséges magyarázat az aripiprazol dopaminreceptoron való hatása. Más szerzők leírták, hogy az aripiprazol az alvás-ébrenlét szabályo-

zására is hatással van, ez is szerepet játszhat a SRED kialakulásában. Általánosságban úgy tartják, hogy az atípusos antipszichotikumok között az aripiprazol kevésbé okoz súlygyarapodást, bár SSRI vagy SNRI antidepresszívumokkal történő kombináció esetében ez a mellékhatás jelentősebb, így nem kizárható, hogy a SRED háttérében gyógyszerindukálta hiperfágia is állhat.

A fentiek alapján elképzelhető, hogy az aripiprazol mindezidáig ismeretlen mellékhatásokat okozhat depresszióban, kiegészítő terápiaként alkalmazva. A patogenezis tisztázásához további vizsgálatokra van szükség.

MOLNÁR MELINDA