אגוניסטים לקולטן GLP-1 והחמרת מחלת נפש בדיכאון וחרדה

שם המאמר: Association between GLP-1 receptor agonist use and worsening mental illness in people with depression and anxiety in Sweden: a national cohort study

כתב עת: The Lancet Psychiatry | **פורסם:** 2026;13:327–335 (אפריל 2026), doi:10.1016/S2215-0366(26)00014-3, Open Access | **Impact Factor:** נתון בעייתי במיוחד — מקורות שונים מראים פערים קיצוניים (64.3 ל-2022 לפי Wikipedia/JCR, מול 14.0 ל-2022 ו-6–7.3 ל-2024/2025 לפי מקור אחר) — ראו דיסקליימר, מומלץ אימות ישיר מול Clarivate JCR

מחברים: Heidi Taipale (מחברת ראשית), Mark Taylor, Markku Lähteenvuo, Ellenor Mittendorfer-Rutz, Antti Tanskanen, Jari Tiihonen (מחבר אחרון)

מבוא

אגוניסטים לקולטן GLP-1 (incretin mimetics) מאושרים לטיפול בסוכרת והשמנה, וחיקוי הורמון GLP-1 האנדוגני מעלה שובע ומפחית תשוקה למזון. אנשים עם סוכרת נמצאים בסיכון גבוה יותר לדיכאון, חרדה והתאבדות. הספרות הקיימת (לפי חיפוש שיטתי שביצעו המחברים ב-PubMed ו-Google Scholar) מעורבת מאוד: מחקרי פרמקווידג'ילנס ותצפית הצביעו על עלייה בסיכון לדיכאון/חרדה/אוטואלימות, אך מטה-אנליזות גדולות יותר הכוללות נתוני פלסבו היו מרגיעות יותר. מטרת המחקר: לבחון את הסיכון להחמרת מחלת נפש באנשים המאובחנים כבר עם דיכאון ו/או חרדה, המטופלים בתרופות אנטי-דיאבטיות כולל אגוניסטי GLP-1.

שיטות

מחקר קוהורט לאומי שוודי מבוסס רישומים אלקטרוניים (רישום החולים הלאומי, רישום התרופות המרשם, ורישום MiDAS לחופשות מחלה/קצבאות נכות), 2009–2022. אדם בעל חוויה חיה רלוונטית היה מעורב בתכנון ובכתיבת המחקר. אוכלוסיית המחקר: אנשים עם אבחנת דיכאון (F32-F33) או חרדה (F40-F43) שהשתמשו בתרופה אנטי-דיאבטית לא-אינסולינית כלשהי; הוחרגו מי שאובחנו בעבר עם סכיזופרניה או הפרעה דו-קוטבית. **תכנון תוך-אישי (within-individual design)** — כל אדם משמש כבקרה לעצמו, תוך השוואת תקופות שימוש לתקופות אי-שימוש באותו אדם (מודל Cox עם אפקטים קבועים), כדי להפחית הטיית בחירה וערבוב הנובע ממאפיינים קבועים-בזמן (מגדר, חומרת מחלה בסיסית). נותחו בנפרד: סמגלוטייד, ליראגלוטייד, אקסנטייד, ודולגלוטייד, וכן קבוצת כל אגוניסטי ה-GLP-1 יחד. השוואת משנה בוצעה גם מול תרופות אנטי-דיאבטיות קו-שני אחרות (אמפגליפלוזין, דפגליפלוזין, סיטגליפטין). **תוצא ראשי**: החמרת מחלת נפש — תרכובת של אשפוז פסיכיאטרי, חופשת מחלה מעל 14 יום מטעמים פסיכיאטריים, אשפוז עקב פגיעה עצמית, או מוות מהתאבדות. **תוצאי משנה**: החמרת דיכאון/חרדה בנפרד, החמרת הפרעת שימוש בחומרים, ופגיעה עצמית. בוצעו ניתוחי רגישות מקיפים (הגבלה לתקופה שלאחר אישור שיווק אירופי לסמגלוטייד, השמטת 30/60 הימים הראשונים לחשיפה, ניתוח משנה למי שנכנסו לקוהורט בתרופה שאינה GLP-1).

תוצאות

- הקוהורט כלל 95,490 אנשים (59.7% נשים; גיל ממוצע 50.6); 22,480 (23.5%) השתמשו באגוניסט GLP-1 כלשהו במהלך המעקב, רובם בסמגלוטייד (13,445) או ליראגלוטייד (10,534)
- בהשוואה לתקופות אי-שימוש: **סמגלוטייד** נלווה לסיכון מופחת משמעותית להחמרת מחלת נפש (aHR=0.58, 95% CI: 0.51-0.65 — הפחתה של 42%); **ליראגלוטייד** גם כן (aHR=0.82, 95% CI: 0.76-0.89 — הפחתה של 18%); **אקסנטייד** (aHR=1.01) ו**דולגלוטייד** (aHR=1.01) לא הראו קשר — כלומר, ההשפעה אינה "אפקט מחלקה" של כל אגוניסטי ה-GLP-1
- סמגלוטייד נלווה גם להפחתת סיכון להחמרת דיכאון (aHR=0.56), החמרת חרדה (aHR=0.62), והחמרת הפרעת שימוש בחומרים (aHR=0.53); ליראגלוטייד נלווה רק להפחתת החמרת דיכאון (aHR=0.74)
- אגוניסטי GLP-1 כקבוצה נלוו להפחתת סיכון לפגיעה עצמית (aHR=0.56, 95% CI: 0.34-0.92)
- בהשוואה ישירה בין סמגלוטייד לאגוניסט GLP-1 אחר (בקרב 3,705 אנשים שהשתמשו בשניהם): aHR=0.67 לטובת סמגלוטייד
- בהשוואה ישירה לתרופות קו-שני אחרות: סמגלוטייד נלווה לסיכון מופחת לעומת אמפגליפלוזין (aHR=0.73), בעוד דפגליפלוזין (aHR=1.24) וסיטגליפטין (aHR=1.49) נלוו לסיכון **מוגבר** — ממצא תומך בכך שההשפעה המגינה ספציפית לסמגלוטייד/ליראגלוטייד ולא תוצר של שיפור כללי בשליטה על הסוכרת
- תוצאות נותרו עקביות בניתוחי רגישות מרובים (הגבלה לאחר אישור שיווק, השמטת 30/60 יום, ניתוח משנה לפי רצף חשיפה)

- היו 171 מקרי מוות מהתאבדות בתקופת המחקר (רק אחד בזמן שימוש באגוניסט GLP-1), שתרמו רק 0.2% לתוצא הראשי
- הבדל מגדרי: ליראגלוטייד נלווה להפחתת סיכון בנשים (aHR=0.78) אך לא בגברים (aHR=0.95); שאר התרופות הראו תוצאות דומות בין המינים

דיון

המחקר מספק את הראיה הראשונה מסוגה לכך שאנשים המשתמשים באגוניסטי GLP-1 מציגים סיכוי נמוך יותר להחמרת מחלת נפש בהשוואה לתקופות אי-שימוש באותם אנשים עצמם. העובדה שרק סמגלוטייד וליראגלוטייד (ולא אקסנטייד/דולגלוטייד) הראו השפעה מגנה, וכן ההשוואה הישירה המראה החמרה עם דפגליפלוזין/סיטגליפטין, מצביעה על כך שההשפעה אינה פשוט תוצר של שיפור שליטה גליקמית כללית, אובדן משקל, או שיפור היענות לטיפול (באמצעות זריקות שבועיות) — אלא ייתכן שמשקפת מנגנון פרמקולוגי ספציפי יותר. המחברים מציעים בסיס תיאורטי: GLP-1 עלול להשפיע על מסלולים סרוטונרגיים/דופמינרגיים מזולימביים ופרונטוקורטיקליים, להפחית נוירו-דלקת (עקה חמצונית, ציטוקינים דלקתיים), ולקדם שרידות/התחדשות נוירונלית (באמצעות cAMP/CREB) — אם כי המחברים מדגישים בבירור שהמחקר "אינו מספק הוכחה לכך שירידה במשקל גרמה במישרין לשיפור בבריאות הנפשית", והקשר בין התרופות, ירידה במשקל ובריאות הנפש "סביר שהוא מורכב". ממצא נוסף התואם מחקר קודם של אותה קבוצת מחקר: הפחתת הסיכון להחמרת הפרעת שימוש בחומרים, הנותר משמעותי גם כשתוצא זה מוחרג מהתוצא הראשי. מההיבט הארגוני-תעסוקתי, ההפחתה בחופשת מחלה עשויה להיות משמעותית למעסיקים וקובעי מדיניות.

מגבלות

המחברים מציינים כי **המגבלה המרכזית היא שלא ניתן לבסס סיבתיות במחקר תצפיתי**, אף שהעיצוב התוך-אישי (within-individual) מפחית הטיית בחירה. המחקר מוגבל להכללה (generalizability) למערכות בריאות דומות לשוודית (מימון ציבורי, גישה חינמית) — עלות התרופות עלולה להוות מכשול בגישה במערכות פרטיות. לא היו נתוני פרט על חומרת תסמינים, שינוי משקל, HbA1c או BMI ברישומים הלאומיים. משך השימוש בתרופה לא ניתן לפרשו כמדד ישיר להיענות לטיפול (עלול להיות מושפע ממחסורי שוק). לא ניתן היה לבצע ניתוחי תגובה-למינון עבור חלק מהתרופות (כוח סטטיסטי נמוך לדולגלוטייד ואקסנטייד, וליראגלוטייד קיים בחוזק אחד בלבד). **ערבוב שיורי, בפרט ערבוב לפי אינדיקציה, עלול להתקיים** כבכל מחקר תצפיתי, חרף ההשוואות התוך-אישיות וההתאמה לסדר הכרונולוגי של החשיפות ולשימוש בתרופות נלוות. תקופת המחקר חפפה את מגפת הקוביד-19, שעלולה הייתה להשפיע על התוצאים (אם כי נתונים שוודיים אחרים הראו שיעור התאבדות נמוך יותר וללא שינויים מהותיים בשימוש בנוגדי דיכאון/חופשות מחלה בתקופה זו).

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

במחקר קוהורט לאומי גדול זה, סמגלוטייד (ובמידה פחותה ליראגלוטייד) נלוו לסיכון מופחת משמעותית להחמרת מחלת נפש (דיכאון, חרדה, פגיעה עצמית, הפרעת שימוש בחומרים) באנשים עם דיכאון/חרדה קיימים המטופלים גם בתרופות אנטי-דיאבטיות. ההשפעה אינה "אפקט מחלקה" — אקסנטייד ודולגלוטייד לא הראו תועלת דומה — מה שמחזק את הסבירות למנגנון ספציפי-תרכובת ולא רק לשיפור כללי במחלה המטבולית.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: המחברים ממליצים במפורש על ניסוי מבוקר אקראי (RCT) לבחינת ההשפעה הדואלית (מטבולית ופסיכיאטרית) של סמגלוטייד/ליראגלוטייד באנשים עם סוכרת/השמנה ודיכאון/חרדה נלווים — זהו ממצא אסוציאטיבי התומך בכיוון מחקר, ולא עדות מספקת לשינוי מדיניות קלינית מיידית. אין להסיק שכל אגוניסטי GLP-1 "בטוחים" או "מגינים" מבחינה פסיכיאטרית — התוצאות השתנו באופן ניכר בין התרכובות הספציפיות.

סיכום זה נערך באמצעות תהליך אוטומציה מבוסס בינה מלאכותית (Claude, Anthropic), בפיקוח מנהל/ת תוכנית ההתמחות בפסיכיאטריה. יש לאמת את התוכן מול המאמר המקורי לפני הסתמכות עליו קלינית או אקדמית. ייתכנו שגיאות או השמטות בתהליך הסיכום האוטומטי. **מימון:** המחקר נתמך על ידי Sigrid Jusélius Foundation, Jane and Aatos Erkko Foundation, ומשרד הרווחה והבריאות הפיני — ללא מימון תעשייתי ישיר; המחברים מציינים כי לגופי המימון לא היה תפקיד בעיצוב המחקר, איסוף/ניתוח/פרשנות הנתונים, או כתיבת הדיווח. **ניגודי עניינים מוצהרים:** ד"ר Taipale, ד"ר Mittendorfer-Rutz וד"ר Tiihonen השתתפו בפרויקטי מחקר שמומנו במענקים מחברת Janssen למוסד המעסיק אותם; ד"ר Taipale מדווחת על שכר אישי מ-Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck ו-Otsuka, וכן על תפקידי ייעוץ/הונורר מגופים נוספים כולל Janssen-Cilag, Lundbeck, Orion, Otsuka, Teva ו-WebMD Global; ד"ר Lähteenvuo מדווח על הונורר מ-Lundbeck, Otsuka Pharma, Janssen, Johnson & Johnson, Orion Pharma ו-Recordati; ד"ר Taylor מדווח על היעדר ניגודי עניינים. **חשוב לציין:** אף אחד מניגודי העניינים המוצהרים אינו עם Novo Nordisk או Eli Lilly — היצרניות של אגוניסטי ה-GLP-1 הנחקרים במאמר (סמגלוטייד, ליראגלוטייד, דולגלוטייד) — אלא עם חברות המייצרות תרופות פסיכיאטריות אחרות (אנטיפסיכוטיקה בעיקר). בהינתן שהממצא המרכזי של המאמר הוא תועלת פסיכיאטרית של GLP-1, היעדר קשר כספי ישיר ליצרני תרופות אלו מחזק את אמינות הממצא, אך ניגודי העניינים הכלליים בתחום הפסיכיאטריה המוצהרים עדיין רלוונטיים להערכה כוללת. נתון ה-Impact Factor

של Lancet Psychiatry מבוסס על חיפוש ברשת והציג פערים קיצוניים וחשודים בין מקורות (מ-6 ועד 64) — יש לאמת בהחלט מול מקור רשמי (Clarivate JCR) ולא להסתמך על הנתון שבסיכום זה.