השוואת אנטיפסיכוטיקה בזריקה ארוכת-טווח (LAI) לעומת פומית בהפרעה דו-קוטבית

שם המאמר: Comparison of Long-Acting Injectable and Oral Antipsychotics in Bipolar Disorder

כתב עת: American Journal of Psychiatry (AJP) | **פורסם:** 2026;XX:1–12, פורסם אונליין 9 בספטמבר 2026 (doi: 10.1176/appi.ajp.20250793)

Impact Factor: כ-14.7 (2024, הודעת APA רשמית) — נתון עקבי יחסית בין מקורות (17.7 ב-2022 לפי JCR), ללא פער קיצוני כבמאמרים קודמים

מחברים: Eunice Kehui Deng (מחברת ראשית), Esther W. Chan , ... , Vincent K.C. Yan, Caige Huang (מחברת אחרונה ומתכתבת)

מבוא

הפרעה דו-קוטבית פוגעת בכ-40 מיליון אנשים בעולם. אנטיפסיכוטיקה הופכת נפוצה יותר ויותר בטיפול, אך חוסר היענות לטיפול נותר אתגר קריטי (כ-60% מהחולים), התורם לעלייה בהישנויות, בשימוש בשירותי בריאות, ובנטל חברתי. אנטיפסיכוטיקה בזריקה ארוכת-טווח (LAIA) מומלצת בהנחיות מרכזיות כאופציה לשיפור היענות, אך מחקרים קודמים התמקדו ברובם בארפיפרזול וריספרידון בלבד, התבססו על מדגמים קטנים ממרכז בודד, ולא כיסו טווח מעקב ארוך. קבוצות מטופלים ספציפיות (קשישים, מטופלים עם הפרעת שימוש בחומרים נלווית) נחקרו באופן חלקי בלבד. מטרת המחקר: להשוות LAIA לאנטיפסיכוטיקה פומית (OA) בהפרעה דו-קוטבית מבחינת שימוש בשירותי בריאות, הישנות מחלה, ובטיחות — כולל קבוצות מיוחדות אלו.

שיטות

מחקר "סדרת מקרים בת-בקרה-עצמית" (self-controlled case series, SCCS) מבוסס רשומות אלקטרוניות ממאגר CDARS של רשות בתי החולים בהונג קונג (מכיל נתונים על כ-7.5 מיליון איש במגזר הציבורי), ינואר 2004 עד דצמבר 2023. אוכלוסיית המחקר: אנשים עם אבחנת הפרעה דו-קוטבית (ICD-9-CM 296.0, 296.1, 296.4-296.8) ללא אבחנת ספקטרום סכיזופרניה קודמת, שקיבלו מרשם לפחות ל-OA אחת ולפחות ל-LAIA אחת, עם לפחות אירוע תוצא אחד בתקופת המעקב. בעיצוב SCCS, כל מטופל משמש כבקרה לעצמו (משווים תקופות חשיפה לתקופות אי-חשיפה באותו אדם), השולט במשתנים קבועים-בזמן (גנטיקה, גורמים היסטוריים) הידועים ושאינם ידועים. תקופת המעקב חולקה לארבע קטגוריות בלעדיות: אי-טיפול, OA בלבד, LAIA בלבד, ושימוש משולב. כל תקופת טיפול חולקה גם ל-90 הימים הראשונים ולתקופה שאחריהם (כדי לפצות על עיכוב בתחילת האפקט הטיפולי המלא ושינויי טיפול מוכווני-אירוע). נותחו מודלי רגרסיית Poisson מותנית לחישוב יחסי שיעור היארעות מתואמים (aIRR), עם התאמה לגיל, עונה, מדד חומרת מגבלות קוביד-19, ותרופות נלוות (מייצבי מצב רוח, נוגדי דיכאון, היפנוטיקה/אנסיוליטיקה, תרופות אנטי-פרקינסוניות). **תוצאים ראשיים**: שימוש בשירותי בריאות (ביקורי מיון, אשפוזים מכל סיבה) והישנות מחלה (אשפוז פסיכיאטרי, אשפוז לאפיזודה דיכאונית/מאנית/מעורבת). **תוצאי משנה**: אשפוזים לא-פסיכיאטריים, אשפוזים קרדיווסקולריים, ותסמינים אקסטרה-פירמידליים (EPS) להערכת בטיחות.

תוצאות

- המאגר כלל 17,841 אנשים עם הפרעה דו-קוטבית (גיל ממוצע 39.7 שנים; 38.8% גברים); 2,086 (11.7%) קיבלו מרשמים גם ל-OA וגם ל-LAIA ונכללו בהשוואה. משך מעקב ממוצע: 11.6 שנים — ארוך משמעותית ממחקרים קודמים (רוב המחקרים הקודמים הוגבלו ל-12 חודשים)
- בהשוואה לתקופות OA, LAIA נלוותה לסיכון מופחת משמעותית: ביקורי מיון מכל סיבה (aIRR=0.85, 95% CI: 0.81-0.89); אשפוזים מכל סיבה (aIRR=0.79, 95% CI: 0.73-0.85); אשפוזים פסיכיאטריים (aIRR=0.67, 95% CI: 0.61-0.74); אשפוז לאפיזודה מאנית (aIRR=0.51, 95% CI: 0.44-0.59); אשפוז לאפיזודה מעורבת (aIRR=0.31, 95% CI: 0.14-0.66)
- לא נמצא הבדל משמעותי באשפוז לאפיזודה דיכאונית (aIRR=1.34, 95% CI: 0.94-1.93), אשפוזים לא-פסיכיאטריים (aIRR=0.97), או אשפוזים קרדיווסקולריים (aIRR=0.84) — כלומר, LAIA לא הראתה עלייה בסיכון קרדיווסקולרי, זה המחקר הראשון שבחן זאת ישירות בהשוואה ל-OA בהפרעה דו-קוטבית
- **בטיחות**: LAIA נלוותה בתחילה לסיכון מוגבר ל-EPS (aIRR=2.95, 95% CI: 1.40-6.22), אך ההבדל לא היה משמעותי סטטיסטית מעבר ל-90 יום של טיפול
- השוואה ישירה בין תכשירים ספציפיים (אותה מולקולה, זריקה מול פומי): ארפיפרזול LAI וריספרידון LAI ופליפרידון LAI נלוו לסיכון מופחת לאשפוז פסיכיאטרי; **אך** פלופנתיקסול LAI וזוקלופנתיקסול LAI נלוו לעלייה בסיכון לביקורי מיון, והלופרידול LAI

ופלופנתיקסול LAI נלוו לעלייה בסיכון — כלומר, ההשפעה המגינה אינה אחידה בין כל ה-LAIA, וחלק מהתכשירים הישנים (טיפיים) אף הראו כיוון הפוך

- ניתוחי תת-קבוצות: בקרב בני 65+, LAIA **לא** נלוותה לסיכון מופחת לביקורי מיון/אשפוז (בשונה מקבוצות הגיל הצעירות יותר) — ייחוס אפשרי לשינויים פרמקוקינטיים/דינמיים הקשורים לגיל ולתחלואה נלווית גבוהה; אתחול מוקדם של LAIA נלווה לשימוש מופחת בשירותי בריאות יותר מאתחול מאוחר (עד 47% הפחתה בביקורי מיון)
- ניתוח מגדר: בקרב נשים נמצאה עלייה בסיכון לאשפוז לאפיזודה דיכאונית בטיפול LAIA — המחברים משערים קשר לחסימת דופמין מתמשכת ועלייה בפרולקטין (בפרט בתכשירים כמו ריספרידון) המובילה לירידה באסטרדיול, רלוונטי בפרט בתקופות תנודתיות הורמונליות (מחזור, פרימנופאוזה, פוסט-פרטום)

דיון

המחקר מספק את העדות המקיפה והארוכת-טווח ביותר עד כה להשוואת LAIA ל-OA בהפרעה דו-קוטבית, ומרחיב ממחקרים קודמים שהתמקדו בעיקר בארפיפרזול/ריספרידון ובטווח מעקב קצר. הממצא המרכזי — הפחתה משמעותית בשימוש בשירותי בריאות ובהישנויות מאניות/מעורבות, ללא עלייה בסיכון קרדיווסקולרי — תומך בהרחבת השימוש ב-LAIA מעבר למקרים הקשים/לא-נענים בלבד, כפי שמגדירות ההנחיות הנוכחיות השמרניות יותר. המחברים מציינים כי חסרון בולט הוא היעדר LAIA למרבית התרופות המאושרות לדיכאון דו-קוטבי (קווטיאפין, אולנזפין LAI אינו זמין בהונג קונג) — מה שעשוי להסביר את אי-ההגנה שנמצאה מפני אפיזודות דיכאוניות וממליץ על טיפול משלים (למשל מייצבי מצב רוח) לצד LAIA. העלייה הראשונית בסיכון ל-EPS מוסברת ברמות שיאיות גבוהות של התרופה ("loading dose") וחסימת קולטני D2 מתמשכת בתחילת הטיפול, אך ירידה זו חולפת תוך 90 יום — מה שמצביע על הצורך במעקב קפדני בתחילת הטיפול בלבד, לא לאורך זמן.

מגבלות (כפי שמצוין במאמר)

המחברים מציינים: (1) המאגר כולל רק בתי חולים ציבוריים בהונג קונג ומחריג משתמשי בריאות פרטיים ומי שעזב את הונג קונג — אף שרשות בתי החולים מכילה למעלה מ-80% מהאשפוזים, הממצאים עלולים לא להיות ישימים לאזורים אחרים עם מערכות בריאות שונות; (2) משתנים מרכזיים (חומרת מחלה, היענות לטיפול, תת-סוג הפרעה דו-קוטבית, התערבויות פסיכוסוציאליות, העדפות מטופל למדיקציה) לא היו זמינים, ומינונים נרשמו באופן שונה בין OA ל-LAIA — פערים אלו עלולים להוביל לשגיאת סיווג חשיפה/תוצא ולערבוב שיורי; עם זאת, המחברים חישבו "E-values" (ערכים בין 1.50 ל-2.78) המראים את עוצמת הערבוב השיורי המינימלית הנדרשת כדי "לבטל" את הקשר שנמצא — רף יחסית גבוה התומך בעוצמת הממצא; (3) עיצוב ה-SCCS בחר מטופלים שקיבלו מרשם לשתי צורות הטיפול וחוו לפחות אירוע תוצא אחד — מה שעשוי להטות את המדגם למקרים קשים יותר (הישנויות קלות ללא ביקור בבית חולים לא נתפסו); (4) סדר ומשך אופני הטיפול לא הותאמו, בשל מגבלה מובנית בעיצוב (5) ;SCCS הדרישה לחשיפה ותוצא הגבילה ניתוחים ספציפיים למינון ולתת-סוג הפרעה דו-קוטבית.

שורה תחתונה וממשמעויות קליניות

במחקר תצפיתי ארוך-טווח (מעקב ממוצע 11.6 שנים) באנשים עם הפרעה דו-קוטבית, LAIA נלוותה לשימוש מופחת משמעותית בשירותי בריאות ולהפחתה בהישנויות מאניות/מעורבות בהשוואה ל-OA, ללא עלייה בסיכון לאשפוזים לא-פסיכיאטריים/קרדיווסקולריים — אך עם סיכון מוגבר ראשוני (עד 90 יום) ל-EPS. ההשפעה המגינה אינה אחידה בין כל ה-LAIA — ארפיפרזול, פליפרידון וריספרידון בלטו לטובה, בעוד שחלק מהתכשירים הישנים (הלופרידול, פלופנתיקסול, זוקלופנתיקסול) לא הראו יתרון ואף הראו כיוון הפוך בחלק מהתוצאים.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: הממצאים תומכים בשיקול להרחיב את השימוש ב-LAIA בהפרעה דו-קוטבית מעבר למקרים החמורים/הלא-נענים בלבד (כפי שממליצות הנחיות נוכחיות שמרניות), ובפרט לשקול אתחול מוקדם יותר ושימוש נרחב יותר באנשים עם הפרעת שימוש בחומרים נלווית. יש להקפיד על מעקב קפדני לאיתור EPS בתחילת הטיפול (90 הימים הראשונים), ולשקול טיפול משלים (מייצבי מצב רוח) להגנה מפני אפיזודות דיכאוניות, בפרט בנשים. בקשישים (65+) לא נמצא יתרון מובהק, ולכן נדרשת גישה מותאמת-אישית בקבוצת גיל זו. יש צורך במחקרים פרוספקטיביים/RCT להמשך אימות הממצאים, ובפרט להערכת EPS בכלים מתוקפים ולבחינת LAIA ספציפיים נוספים.

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 "Excellent Young

Scientists Fund" של הקרן הלאומית הסינית למדעי הטבע (NSFC) — ללא מימון תעשייתי ישיר למחקר עצמו. **ניגודי עניינים מוצהרים (מחוץ למחקר הנדון):** ד"ר Ng דיווחה על מענקי מחקר מחברות Jean-Marie Pharmacal Co. ו-GSK; ד"ר Castle דיווח על מענקים ממספר רב של גופים ובהם Boehringer Ingelheim וחברת Servier (יצרניות תרופות פסיכיאטריות), שירות כיוון/מרצה עבור Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Seqirus ו-Servier, אינטרסים כספיים ותפקידי דירקטוריון בחברות בריאות, ותמלוגים ממוציאים לאור; ד"ר Esther W. Chan דיווחה על תרומות מחקר מ-Johnson & Johnson; ד"ר Nierenberg דיווח על שירות כיוון למספר רב של חברות תרופות, ובהן Janssen, Merck, Neurocrine ו-Sunovion, חברות בעלות אינטרס ישיר בשוק האנטיפסיכוטיקה/LAIA, וכן על שירות בוועדות שיפוט עבור Johnson & Johnson ו-Novartis. שאר המחברים דיווחו על היעדר קשרים כספיים עם גופים מסחריים. בהתחשב בכך שהמאמר דן ישירות ביתרונות אנטיפסיכוטיקה בזריקה ארוכת-טווח, הקשרים הכספיים הנרחבים של חלק מהמחברים (בפרט ד"ר Castle וד"ר Nierenberg) עם חברות המפתחות/משווקות תרופות אנטיפסיכוטיות רלוונטיים להערכה כוללת של נקודת המבט המקצועית, אף שהוצהרו כמחוץ למחקר הנדון. נתון ה-Impact Factor התבסס על הודעה רשמית של ה-APA ונראה עקבי יחסית בין מקורות, אך מומלץ בכל זאת לאמת מול Clarivate JCR בעת הצורך.