

GYÓGYSZERELÉSI SZOKÁSOK MAGYARORSZÁGON AZ ÉVEZRED ELEJÉN: BIPOLÁRIS BETEGEK FARMAKOTERÁPIÁJA – II. rész

Kovács Gábor

MH Központi Honvédkórház Pszichiátriai osztály

ÖSSZEFOGLALÁS

A vizsgálat célja annak feltárása volt, hogy a magyar pszichiáterek milyen farmakoterápiás trendeket követnek az ambuláns bipoláris betegek kezelése során. A közlemény első részében egy általános keresztmetszetet mutató adatok, míg a második részben már részletesebb, több szempontú feldolgozás eredményei szerepelnek. Lehetséges volt a nemzetközi trendekkel való összehasonlítás is. Szerző az egyidőben alkalmazott pszichotrop szerek számát vizsgálva azt találta, hogy a bipoláris spektrumon belül arányaiban a bipoláris II páciensek kapják a legtöbb gyógyszert, az aktuális állapot szerint pedig a mániás és depressziós fázisban levő páciensek. A nemzetközi adatokhoz hasonlóan magas hangulatstabilizáló arányon (80%) belül feltűnő az, hogy az egy évnél hosszabb ideje lítiumot vagy karbamazepint szedők aránya közel azonos (25%) és magas az anxiolitikumok tartós alkalmazása. A nemi különbségek nem jelentősek, a nők közül jóval többen szednek antidepresszívumot és szorongáscsökkentőt, viszont több is a depressziós fázis. A gyógyszerelés néhány szignifikáns különbséget mutatott területenként illetve intézetenként. A nemzetközi összehasonlítás legfeltűnőbb eredménye az, hogy a magyar betegeknél a lítium alul reprezentált. A klinikai farmakológia fejlődése, a prospektív és retrospektív vizsgálatok eredményei dinamikusan befolyásolják a klinikai gyakorlatot, azonban a magyar bipoláris betegek terápiájáról szerzett adatok összehasonlítási alapként szolgálhatnak a jövőben.

KULCSSZAVAK: bipoláris betegség, farmakoterápia, tendenciák

PHARMACOTHERAPEUTIC TRENDS AT THE BEGINNING OF THE MILLENNIUM IN HUNGARY: PHARMACOTHERAPY OF BIPOLAR PATIENTS. PART II

The aim of the study was to evaluate the pharmacotherapeutic trends in the treatment of bipolar outpatients in Hungary. The first part of the paper included the basic data and this second part discusses more detailed results from more aspects. Hungarian and international trends were compared. The investigation of the number of simultaneously given different drugs showed that bipolar II patients take the largest number of psychotropics within the bipolar spectrum, and patients with mania or depression as actual condition. The use of mood stabilisers is frequent (80%), and it is in line with the international data, but the rate of the carbamazepine (25% as prophylactic drug) is higher in Hungary than in other countries. The rate of the patients on permanent anxiolytics is higher than expected. The gender differences are not significant; women are given more antidepressants and anxiolytics than men, but the prevalence of actual depressive phases is higher in the female than in the male population. There were some significant differences in the therapeutic trends (use of mood stabilisers and antipsychotics) among the Hungarian regions and between the different types of institutions. The international comparison showed that the rate of Hungarian bipolar patients on lithium was significantly lower than in other countries. Although studies with old and new drugs as well as the progress of clinical pharmacology influence everyday practice constantly, the results of this investigation provide some basic data for the trials in the future.

KEYWORDS: bipolar disorders, pharmacotherapy, trends

A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy mintegy tükröt állíthassunk magunk elé, amely megmutatja, hogy hogyan kezeljük ambuláns körülmények között a bipoláris betegeket. A klinikust természetesen nagyon sok körülmény befolyásolja a terápia megválasztása során, azonban az ország különböző területeiről, különböző intézményeitől beérkező adatok egy megközelítően reális, az egész országra vonatkoztatható eredményhez vezethetnek.

A dolgozat első részében általánosan érvényes trendek követhetők. A kérdőíven visszaküldött adatok azonban több szempontú, részletes feldolgozást is lehetővé tettek. Többek között arra kerestem választ, hogy 1) van-e különbség az alkalmazott farmakoterápiában a bipoláris affektív betegségek spektrumán belül illetve az aktuális állapotra, a földrajzi elhelyezkedésre, az intézeti formára, nemre vonatkozóan, 2) a rendelkezésre álló pszichofarmakonokat milyen dózisban és időtartamban alkalmazzuk, 3) nemzetközi trendekkel összehasonlítva mit mutatnak a magyar adatok. A kérdések megválaszolására több módszer közül kiválasztottam több előnye is van. Az egyik a klinikusra és a betegre is érvényes anonimitás. A viszonylag rövid vizsgálati időszak nem alkalmas dinamikus betegkövetésre, azonban a keresztmetszet reális feltárására igen. A strukturált, betegkövetéses módszerek több információval szolgálhatnak, a fenti kérdések megválaszolására ugyanakkor az egyszerűbb metodika is elegendő.

Statisztikai feldolgozás során az átlagok és arányok különbségén alapuló hipotézis vizsgálatot alkalmaztam(27).

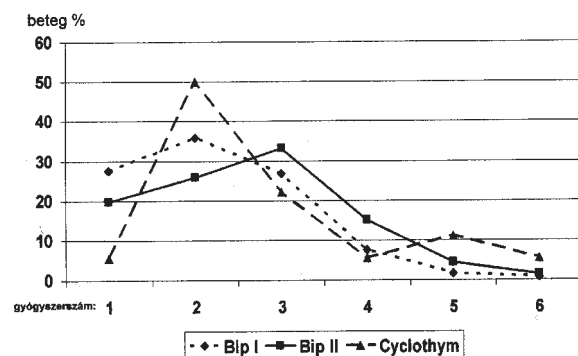
A BIPOLÁRIS BETEGSÉG FORMÁI ÉS A GYÓGYSZERELÉS ÖSSZEFÜGGÉSE

A klinikai gyakorlatban a kórfolyamat lefolyása, a hosszmetzeti kép alapján a bipoláris spektrumon belül három „betegség-egység” a bipoláris I, a bipoláris II és a cyclothymia diagnosztikájának, terápiajának van a legnagyobb jelentősége. A nozológiai rendszerekben is ezek a kategóriák szerepelnek. Egyes vizsgálók további alcsoportokat képeznek a spektrumon belül, azonban egyelőre ezeknek gyakorlati jelentősége nem bizonyított. A kérdőív összeállítása során a klinikusok jártasságában és tudásában bízva döntöttem e három kategória szerepeltetésében. Külön kérdés a szkizoaffektív betegség, amelynek nozológiai besorolása, differenciáldiagnosztikája, terápiaja még ma sem egyértelmű, ezért nyomatékosan kértem, hogy az e kategó-

riába sorolt betegek a vizsgálatban ne szerepeljenek.

Az egyes bipoláris formák és az adott időben párhuzamosan alkalmazott pszichotrop szerek számát mutatja az 1. ábra. A görbék lefutása szerint arányaiban a bipoláris I és a cyclothym betegek párhuzamosan alkalmazott gyógyszerek száma hasonló, a betegek több mint fele egy vagy két pszichotrop szert szedett. A bipoláris II betegek gyógyszerfogyasztását mutató görbe kissé jobbra tolódott, ami arra utal, hogy arányát tekintve ebben a csoportban többen kaptak egyidőben több gyógyszert.

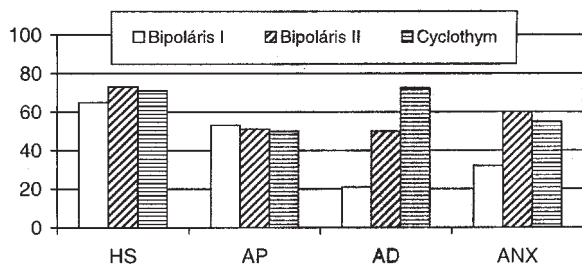
1. ábra. Betegség és gyógyszerek száma



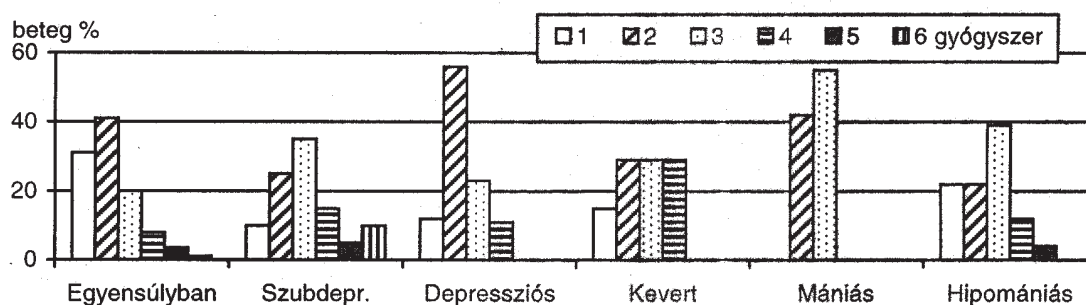
A bipoláris I és II betegség terápiajában alapvető különbséget nem szoktunk tenni. Az ajánlások profilaxisra egyaránt a hangulatstabilizálókat javasolják, mindössze a bevezetés idejére vonatkozóan lehetnek eltérések. A fázisterápiában sincs lényegi eltérés. A cyclothym betegek farmakoterápiája sokkal inkább vitatott, hiszen felmerülhet akár az a kérdés is, hogy egyáltalán kezelendők-e ezek a betegek.

A vizsgálat azt mutatta, hogy szignifikánsan több bipoláris I beteg szed hangulatstabilizálót a másik két csoporthoz hasonlítva (2. ábra). Az antipszichotikumok alkalmazásának arányában nem volt különbség, ami azért meglepő, mert a bipoláris II. és cyclothym betegségekben mániás fázis kizárt, sőt az utóbbiban a pszichotikus állapot is. Ugyanakkor kérdés, hogy hangulatstabilizáló adása mellett kialakuló hipomán állapot hogyan kezelendő. A bipoláris I-hez viszonyítva a bipoláris II. és cyclothym betegek közül szignifikánsan több részesült antidepresszív és szorongáscsökkentő terápiaiban, ami viszont azért érthető, mert közülük a vizsgálati periódusban szignifikánsan többen voltak depressziós illetve szubdepresszív állapotban (bipoláris I n=14, bipoláris II n= 18, cyclothym n= 6; p<0,01).

2. ábra. Betegség és alkalmazott gyógyszerek



Az antipszichotikumok alkalmazási lehetősége, indikációs területe változóban van, hiszen már a vizsgálat időpontjában regisztrálva volt második generációs szer mániában és biztató eredményeket közöltek alkalmazásukról a bipoláris betegek fenntartó sőt „profilaktikus” kezelésében is (13). Mindez valamint az addigi ajánlások indokolhatják, hogy mániás, hipomán és kevert állapotban levő betegek nagy százaléka részesült antipszicho-

3. ábra
Aktuális állapot és gyógyszer-szám

AKTUÁLIS ÁLLAPOT ÉS GYÓGYSZERES KEZELÉS

Az aktuális állapot és a párhuzamosan alkalmazott gyógyszerek közötti összefüggést mutatja a 3. ábra. Nem meglepő, hogy az egyensúlyban levő betegek mintegy 70%-a mindössze egy vagy két pszichotrop szert szed. A mániás és depressziós fázisban levő betegek körében három pszichotrop szer egyidejű szedése dominál, a mániás állapotú betegek viszont nincsenek „túlgyógyszerezve”, hiszen megközelítőleg 40%-ban kettő, 60%-ban három gyógyszert szednek.

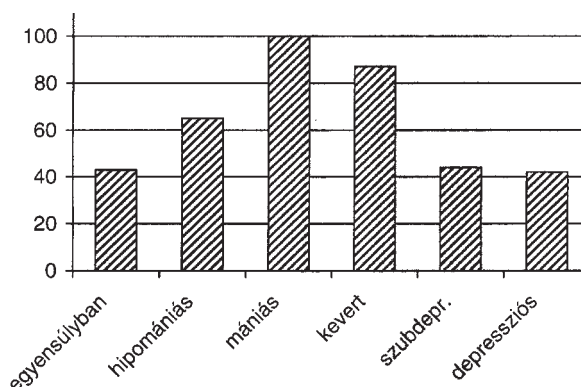
Az anxiolitikumok eloszlása viszonylag egyenletes, az antidepresszívumok alkalmazása természetesen depresszióban és szubdepresszióban dominál. Mániás beteg egy sem, viszont a hipomán beteg közül 6 kapott antidepresszívumot.

Kiemelendő, hogy a kevert állapotban lévő bipoláris betegek közel 70%-a szedett antidepresszívumot. Kétségtelenül a bipoláris betegek kezelésében az egyik nagy kérdés a „mixed” állapot diagnosztikája és terápiája. Nem egyértelmű, hogy a maniform és depresszív tünetek egyidejű fennállása egy önálló fenomen vagy a klasszikus megközelítés szerint klinikailag biztosan elkülöníthető „dysphoriás mániáról” vagy „agitált depresszióról” van szó. Nem tudunk olyan egzakt markerről, amely segítséget nyújtana az ilyen irányú diagnosztikában. Lehet, hogy a fenomenológiai és nosológiai bizonytalanság tükröződik a magas antidepresszívum arányban?

tikus terápiában (4. ábra). Az egyensúlyban, depressziós illetve szubdepressziós állapotban levő betegek mintegy 40-40%-a szedett antipszichotikumot, döntően második generációs szert. A vizsgálat arra nem ad választ, hogy ez az elgondolkodtató adat minek tulajdonítható. Lehet ez rosszul értelmezett ajánlások eredménye, de lehet, hogy a mindennapos gyakorlat már megelőzi a bizonyítékokon alapuló orvoslást.

Konszenzus van arról, hogy a jelenleg rendelkezésünkre álló depot készítményeket bipoláris betegeknél csak különleges esetekben (compliance hiánya, döntően pszichotikus tünetekkel jellemzett fázisok), minden szempontot mérlegelve alkalmazzuk. A vizsgált populációban kevesen kapnak ilyen szert (n=9), többségük (n=6) már 12 hónapon túl, tehát tulajdonképpen profilaktikumként. Kévs azonban az új beállítás.

4. ábra. Antipszichotikumot szedők aránya, állapoton belül



A GYÓGYSZEREK SZEDÉSÉNEK IDŐTARTAMA

A kérdőívben 0–6–12 hónapos időtartamokra kérdeztem rá (5. ábra). A 0 hónap megjelölés arra utal, hogy aktuálisan milyen gyógyszer lett beállítva, a 6 hónap mintegy átmeneti, azaz fenntartó időszakot jelent. Az egy éven belüli időtartamok óvatos értékelése szerint annyi állapítható meg, hogy a második generációs antipszichotikumok, az antidepresszívumok és szorongáscsökkentők domináltak, ami érthető, ha fázisok kezelésére alkalmazták e szereket. A hangulatstabilizálók „friss” beállítása alacsony számot mutat, ami elfogadható akkor, ha kevés volt az újonnan manifesztálódó eset.

A feldolgozás során igazán reális következtetést csak a 12 hónapot túllépő időtartamból lehet levonni. Az egy évnél hosszabban alkalmazott szer elméletileg és gyakorlatilag is az újabb fázis bekövetkezését előzi meg, azaz ekkor már profilaktikumnak számít. A 6. ábra mutatja a 12 hónapnál hosszabb ideje alkalmazott gyógyszereket. A betegek mintegy 60%-a szedte az aktuális klasszikus

antidepresszívumot és anxiolitikumot. Megvizsgálva azonban az aktuális állapotot, szignifikánsan több nőbetegnél állt fenn depresszív–szubdepresszív fázis, ami magyarázza az előzőeket. Indirekten ezek az adatok utalnak arra is, hogy nők körében a depresszió prevalenciája magasabb.

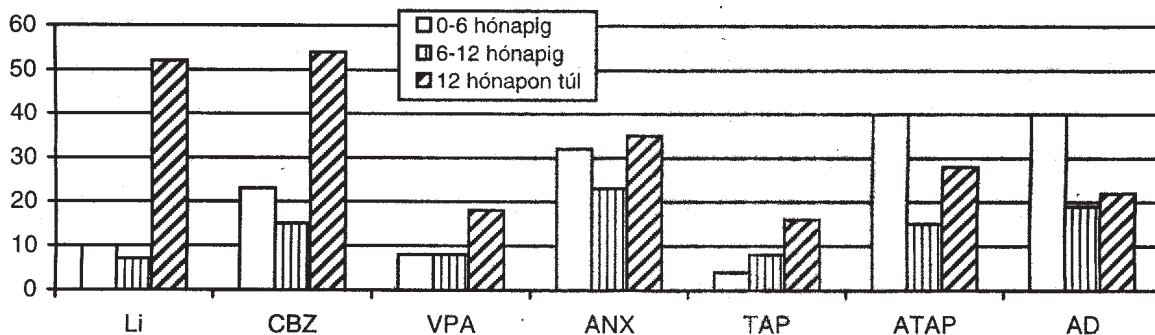
TERÜLETI, INTÉZETI KÜLÖNBESÉGEK A FARMAKOTERÁPIÁBAN

Tekintettel arra, hogy Magyarország teljes területéről érkeztek vissza kérdőívek, önkényesen három területet vettem alapul az összehasonlítás során: 1) Budapest; 2) Dunától keletre; 3) Dunától nyugatra. A hangulatstabilizálókat vizsgálva (8. ábra) látható, hogy a karbamazepin és valproát alkalmazásában nincs szignifikáns különbség, viszont a fővárosi pszichiáterek szignifikánsan több betegnek adnak lítiumot. Nincs viszont jelentős különbség az antidepresszívumot és szorongáscsökkentőt szedők aránya között (10. ábra).

Az antipszichotikumok alkalmazásában viszont már markáns különbség látható (9. ábra). Szignifikáns az eltérés a „vidéki” és fővárosi adatok kö-

5. ábra

Betegek száma (n) az egyes pszichotrop szerek alkalmazásának időtartama (hó) szerint



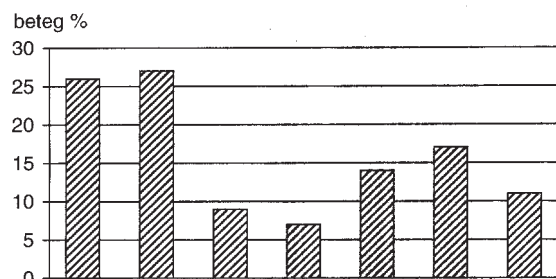
6. ábra

A teljes betegcsoportból hosszú távú (12 hónapon túli) kezelésben részesülők aránya

hangulatstabilizálót és kb. 20%-a az antipszichotikumot több mint egy éve. A felírt antidepresszívumot a bipoláris betegek kb. 10%-a, az anxiolitikumot pedig közel 25%-a szedte egy éven túl.

NEMI KÜLÖNBESÉGEK A GYÓGYSZERELÉSBEN

A pszichofarmakológiai vizsgálatok eddig nem adtak egyértelmű választ arra, hogy a farmakoterápiában markáns különbségek mutatkoznak-e a nemek között. Ennek megfelelően a terápiás ajánlások sem differenciálnak, kivéve a nők speciális élethelyzeteire vonatkozóan (terhesség, szoptatás). A 7. ábra mutatja a magyar bipoláris populációban a nemi különbségeket. A vizsgálati periódusban a nők közül szignifikánsan többen szedtek



zött. A keleten élő betegek közül szednek a legtöbben antipszichotikumot, ráadásul arányaiban több típusos szert, összehasonlítva a másik két régióval. Az aktuális állapot tekintetében ugyanakkor nem volt jelentős eltérés az ország három területén.

A pszichiátriai ambuláns betegellátásban a gondozók mellett az utóbbi években egyre több szakambulancia alakult, amelyek legtöbbször szorosan a fekvőbeteg osztály mellett működik.

Megvizsgáltam, hogy a két intézeti típus terápiás szokásai között van-e különbség. A 11. ábra mutatja, hogy az antipszichotikumok, antidepresszívumok alkalmazási gyakorisága között nincs szignifikáns eltérés. Ellenben a pszichiátriai gondozókban statisztikailag is mérhetően gyakoribb az anxiolitikumok adása. A hangulatstabilizálók közül a lítiumot a szakambulanciákon, míg a karbamazepint a gondozókban adják gyakrabban, de az eltérés statisztikailag nem jelentős, viszont szignifikánsan több betegnél alkalmazzák a valproátot a szakambulanciák.

A PSZICHOTROP SZEREK DÓZISAI

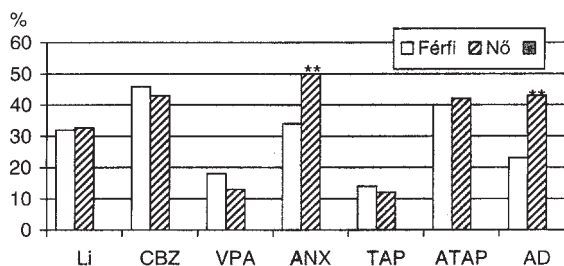
A vizsgálatban rákérdeztem az aktuálisan alkalmazott dóziszra is. Az egyes szereknél a dózisok átlaga az előíratokban szereplő minimum-maximum tartományoknak inkább az alsó felébe estek. Sem a hangulatstabilizálók, sem a szorongáscsökkentők, sem az antidepresszívumok csoportjában nem fordult elő extrém magas dózis. Az antipszichotikumok is az elfogadott tartományba estek, kivéve a haloperidol. Nem sok beteg kapta ezt a szert ($n=3$), azonban mind az alkalmazott dózisok átlaga (16 mg/nap) mind a maximum (30 mg/nap) magasnak tűnik.

NEMZETKÖZI ÖSSZEHASONLÍTÁSOK

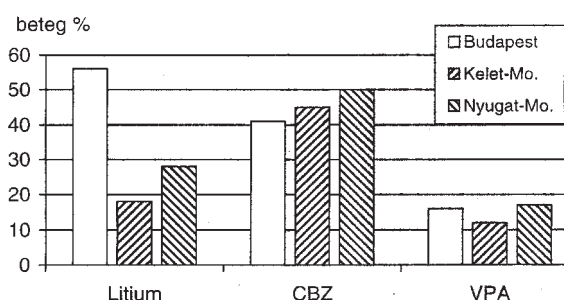
Az eddigiekben a magyar gyógyszerelési szokásokat részben önmagukban, részben a betegség-spektrumon belül különböző viszonyításokban tekintetem át. Érdekes kérdés, hogy nemzetközi trendekkel összehasonlítva milyen különbségek mutathatók ki. Az általam fellelt irodalomban szereplő vizsgálatok azonban nehezen összevethetőek a magyar adatokkal, mivel eltérő időpontokban, más-más módszerrel történtek a felmérések. Sikertelenül azonban néhány vizsgálati eredményt kiemelni, amelyek összevethetőek a vizsgálatom adataival. Éppen a nehézségek miatt statisztikai összehasonlításra nincs mód, de a tendenciák követhetők az ábrákon.

A 12. ábra szerint a magyarországi eredményhez hasonlóan a francia (31) és amerikai (28) bipoláris betegek kb. 80%-a szedett adott időpontban valamilyen hangulatstabilizálót. A hangulatstabilizálókon belüli megoszlás már jelentősnek mond-

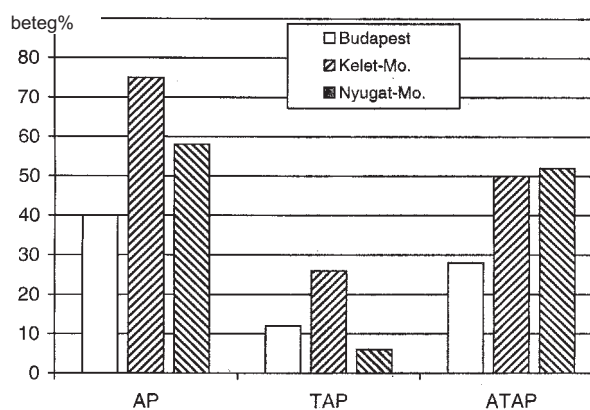
7. ábra. Nemi különbségek a pszichotrop szerek alkalmazásában



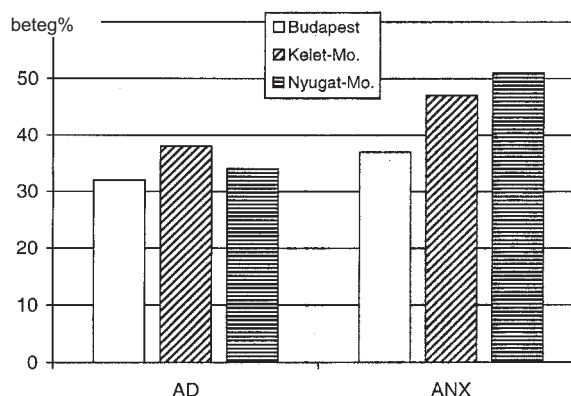
8. ábra Hangulatstabilizálók alkalmazása területenként



9. ábra Antipszichotikumok alkalmazása területenként



10. ábra. Antidepresszívumok és anxiolitikumok alkalmazása területenként



ható különbséget mutat. Hollandiában igen magas a lítiumot szedők aránya, de az európai átlag is jóval felülmúlja a magyart (30). Amerikában (19) és Franciaországban is gyakrabban adják a valproátot mint Magyarországon, viszont az itthoni karbamazepin arány nemzetközileg kiemelkedő (28, 30).

Az antipszichotikumok alkalmazásának gyakorisága nagy szórást mutat. Európában általában igen kevés bipoláris beteg szed antipszichotikumot (19, 30). Az igen magas arányt mutató francia vizsgálat jóval korábbi, mint a többi. Általánosnak mondható trend külföldön és itthon is a második generációs szerek elterjedése, az első generációs szerek visszaszorulása.

Az antidepresszívumok alkalmazását mutatja a 14. ábra. Az amerikai bipoláris populációban jóval magasabb a gyógyszereket szedők aránya (19, 21), a magyar átlag a franciával azonos.

Mindössze egy vizsgálat volt alkalmas arra, hogy a párhuzamos gyógyszerfogyasztást össze lehessen hasonlítani. Az amerikai vizsgálatba bevont betegek közül viszonylag sokan egyáltalán nem szednek gyógyszert (19), viszont az egy illetve két pszichotrop szert szedők aránya szinte meg egyezik a magyar bipoláris populációval (15. ábra).

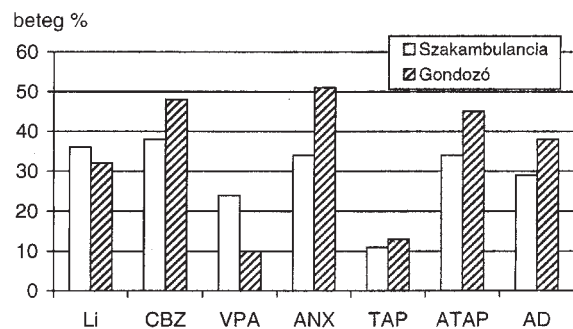
ÖSSZEFOGLALÁS

A bipoláris betegek sikeres farmakoterápiája a klinikus számára kihívás, a beteg számára pedig megváltás, hiszen segítségével visszanyerve és fenntartva az egyensúlyi állapotát, lehetővé válik akár teljes tünetmentessége és jó szintű szociális funkcionálása. Az utóbbi időben a bipoláris betegek kezelésével kapcsolatosan több ajánlás, guideline, algoritmus született, amelyekben sok egyezés és sok különbség is fellelhető (1,2,4,9). Az algoritmusokkal, döntésfákkal kapcsolatosan azonban kritikák is megfogalmazódtak. Az ajánlások ilyen formája egyrészt kevés mozgásteret biztosít a klinikus számára, másrészt ha nagyon részletes, akkor egyre nehezebben követhető és áttekinthető. Ma már találkozhatunk „étlapszerű” ajánlásokkal is, ami viszont nagyobb választási szabadságot biztosít a klinikus számára.

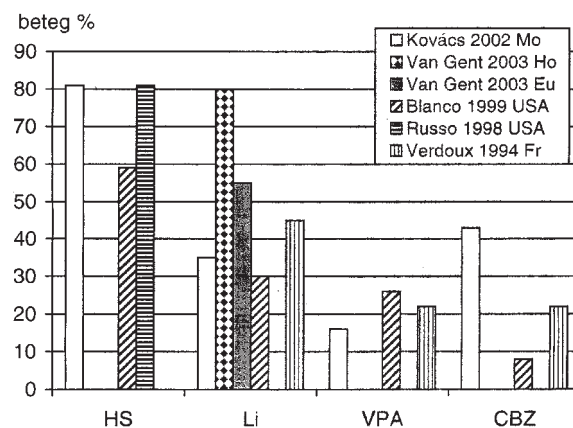
Az új gyógyszerek megjelenése, az indikációs területek kibővülése, a már használatban levő szerek újraértékelése megváltoztathatja a terápiás trendeket, szokásokat. Hogyan és mennyire, az kérdés. A választ a felhasználói oldal, azaz a klinikai gyakorlat vizsgálatával kaphatjuk meg.

Magyarországon eddig kevés publikált felmérés történt, amely akár egy-egy gyógyszercsoport

11. ábra
Pszichotrop szerek alkalmazása az intézet-típusokban



12. ábra
Hangulatstabilizálót szedők aránya (nemzetközi összehasonlítás)



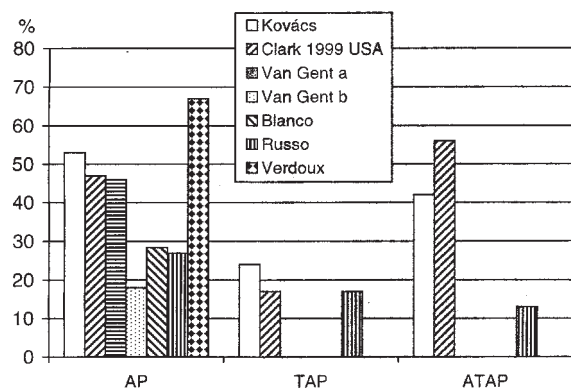
használatát, akár egy-egy pszichiátriai betegcsoport gyógyszerelési szokását vizsgálta volna a mindennapos gyakorlatban. Különböző módszerek választhatók, azonban kérdéses, hogy melyik mire ad választ, melyik az igazán reális. A legutolsó magyar vizsgálat az antipszichotikumok használatát mérte fel BNO kategóriák szerint (3). A legtöbb külföldi tanulmány az ambuláns betegeknél a gyógyszerfelírást vette figyelembe (21, 23, 26, 28, 29, 31). Lehetséges hosszabb idejű, követéses módszer, amely dinamikájában is méri a gyógyszerelést. A másik lehetséges metódus „statikusabb”, egy keresztmetszeti képet ad arról, hogy adott időpontban az éppen viziten megjelenő betegek milyen farmakoterápiában részesülnek. Vizsgálatom az utóbbi módszert követve a bipoláris betegek ambuláns kezelésének szokásait vizsgálta. Az anonimitásra törekedve céltom a minél reálisabb eredmény elérése volt. Magyarország különböző területeiről érkeztek vissza kérdőívek, ami biztosította a hazai trend megállapítását. A diagnosztikai besorolásra, aktuális állapotra és az éppen alkalmazott terápiára vonatkozó adatok összegzése több tényező összevetését tette lehetővé.

Ahogy már az első részben is megállapítottam a magyar bipoláris betegek kezelése alapjaiban nem tér el a követendő trendektől és a viszonylag magas arányú egyensúlyi állapot arra utal, hogy a terápia hatékonysága elfogadható. Önmagában értékelve nem extrém magas a párhuzamosan alkalmazott pszichotrop szerek száma sem, releváns nemzetközi összehasonlításra azonban nem volt módom.

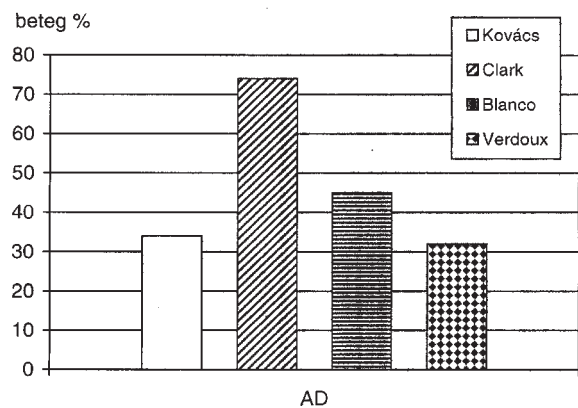
Az általános megállapításokon túlmenően azonban vannak olyan részeredmények, amelyek a sokszereplős egészségügy egy-egy résztvevőjének hasznosítható adatokkal szolgálnak. A bipoláris betegek kezelésében döntő lehet a megfelelő hangulatstabilizáló megválasztása. Nemzetközi vizsgálatokkal összehasonlítva e gyógyszercsoport alkalmazásának mértéke jónak mondható. A három szer egymáshoz viszonyított aránya azonban eltér az európai és amerikai trendektől. Európában továbbra is döntő a lítium beállítása, Amerikában magas a valproat aránya, míg Magyarországon a karbamazepin térhódítása jellemző, sőt regionális eltérések is egyértelműen kimutathatóak. A legszigorúbb kritériumok alapján elvégzett metaanalízisek a profilaktikus terápiában a lítium hatékonyságát egyértelműen bizonyították (20), a valproátét nem (25), és a karbamazepinre vonatkozóan sincsenek evidenciák. Amennyiben a magyar klinikai tapasztalatok meggyőzőek – erre utal a magas arány – akkor érdemes jól konstruált utánvizsgálatokat végezni. A valproat antimániás hatékonyságában a klinikai tapasztalatok és a klinikai vizsgálatok hasonlókat mutatnak. Nem egyértelmű azonban, hogy az a szer, amely fázisterápiában hatékony folytatható e profilaktikumként.

Az antipszichotikumok alkalmazásának trendje érzékelhetően változik. Amikor gyakorlatilag az első generációs szerek álltak rendelkezésünkre, az elv az volt, hogy mániás fázisban adhatók limitált dózisban és limitált ideig, ugyanis a tapasztalat azt mutatta, hogy a bipoláris betegek sokkal érzékenyebbek az extrapiramidális mellékhatásokra. Profilaktikumként pedig még szigorúbbak a feltételek. A második generációs szerek térhódítása, indikációs területük kibővülése, hosszú távú alkalmazásukra vonatkozó vizsgálatok jó eredményei – mint láthatjuk – megmutatkoznak a magyar gyakorlatban is. Vizsgálatok próbálják bizonyítani a második generációs antipszichotikumok antidepresszív hatását. Nem szabad azonban összekeverni a pszichometriai skálákkal mért javulást a depresszió gyógyulásával. A második generációs szerekről elmondható, hogy a pszichotikus depressziókban nélkülözhetetlen adjuváns szerek, egy-egy be-

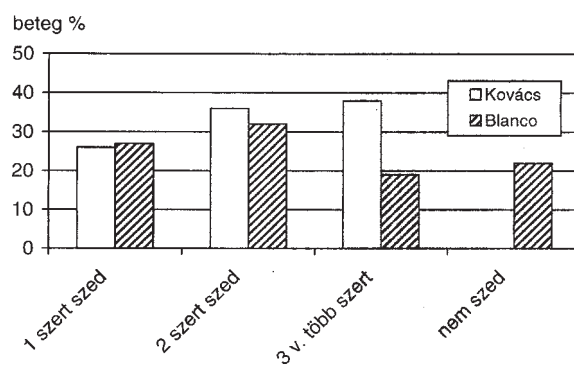
13. ábra
Antipszichotikumot szedők aránya (nemzetközi összehasonlítás)



14. ábra
Antidepresszívumot szedők aránya



15. ábra
Alkalmazott pszichotrop szerek száma



tegnél kis dózisban a kognitív funkciók rendeződésében szerepet játszhatnak, de nem „antidepresszívumok”. Kérdés, hogy hangulatstabilizálóként mennyire védik ki a depresszív fázis bekövetkezését. Használatuk mellett azonban egyelőre kritikával kell fogadnunk a hosszabb idejű alkalmazásukra vonatkozó vizsgálatok eredményeit (nagy betegkiesési ráta), antidepresszív hatásukat (pszichometriai skálákra alapozott), antimániás hatásukat (monoterápiaként). Egyre nagyobb odafigyelést

igényel a széles skálán mozgó, az első generációs szerekkel összehasonlítva más jellegű mellékhatás-profiljuk (18,24,28). Sok-sok jövőbeli klinikai tapasztalat motiválhatja a használhatóságuk szűkebb vagy szélesebb körére vonatkozó további vizsgálatokat.

Az antidepresszívumok használata a bipoláris betegek terápiájában a depressziós fázisban véleményem szerint nélkülözhetetlen (22). Kétségkívül még a SSRI és kettős hatású szerek is provokálhatják a mániás átsapást, de hangulatstabilizáló védelemben a rizikó jelentősen csökkenthető. Az eredmények alapján elmondható, hogy a magyar bipoláris betegek többsége adekvátan részesül antidepresszív terápiában. Elgondolkodtató azonban az antidepresszívumot szedő „kevert” állapotban lévő betegek magas aránya. A bipoláris betegségben hosszabb távú alkalmazásukra nincs ajánlás, bár Altshuler és mtsai adatai érdekesek, de utánvizsgálatokat igényelnek (17).

A szorongáscsökkentők (döntően benzodiazepinek) a magyar bipoláris populáció terápiájában magasan reprezentáltak, valószínűleg nem eléggé indokoltan. Az ajánlásokban adjuváns szerként szerepelnek, fázis terápiában sokszor nélkülözhetetlenek, azonban a magyar betegek közül sokan szedik 12 hónapon túl, ami már profilaxisnak számít. Ilyen mértékű alkalmazásuk vitatható, még akkor is, ha a benzodiazepinek egyikéről néhány vizsgálat kimutatott hangulatstabilizáló hatást. A kritikus megállapítás annak ellenére is megállja a helyét, ha más országok betegei is magas arányban szedik a benzodiazepineket (26, 29).

Megnyugtató, hogy az altatók használata viszszafozott, és hogy a modern szerek használata dominál. Kevés beteg kap az általam „egyéb” csoportba sorolt szert (nootrop, anticholinerg).

Figyelmet érdemelnek a farmakoterapiás szokásokban kimutatható regionális és intézeti eltérések, amelyet több külső tényező egyaránt befolyásolhat: populáció összetétele, betegségek prevalenciája, pszichoszociális faktorok stb. Vannak

azonban olyan egyértelmű különbségek, amelyek szorosan vett szakmai figyelmet érdemelnek, további kutatásokra ösztönözhetnek, annál is inkább, mivel vizsgálatom az eredmények minősítésére nem alkalmas. Ilyen például a hangulatstabilizálók belüli arányok eltolódása, az antipszichotikumok alkalmazása. Az intézeti terápiák közötti eltérés nem ennyire markáns, de vajon miért szednek összességében több gyógyszert a gondozóba járó betegek, vagy pl, mi magyarázhatja a hangulatstabilizálók eltérő arányait.

A nemzetközi irodalmi adatokkal való összehasonlítás a módszerek, időpontok miatt csak jelzés értékű eredménnyel szolgálhat. Megnyugtatható lehet, hogy a hangulatstabilizálókat szedők aránya, az antipszichotikumok és antidepresszívumok alkalmazása hasonló, de ez mondható el az előzőekben kritizált magas anxiolitikum arányról is. Az idézett holland vizsgálat alapján azonban egyértelmű, hogy a lítium terápiában részesülő magyar bipoláris betegek aránya messze elmarad az európai és a holland betegektől (30).

Vizsgálatom célja egy keresztmetszeti kép feltárása volt a magyarországi farmakoterapiás szokásokról. Az eredmények nemcsak tanulságul szolgálhatnak, hanem további klinikai, farmakológiai vizsgálatok alapját is jelenthetik. A finanszírozó, a fenntartó, a klinikus egyaránt láthatja, hogy a magyar bipoláris betegek többsége egyensúlyban van, nincs túlgyógyszerezve, a kezelés során a korszerűnek tartott farmakoterapiák dominálnak.

Hálás köszönet az ország különböző területein dolgozó kollegáknak, akik segítségemre voltak az adatok összegyűjtésében, a kérdőívek kitöltésében és ezzel hozzájárultak közös eredményeink közzétételéhez.

Levelezési cím:

Dr. Kovács Gábor

MH Központi Honvédkórház

Pszichiátriai osztály

1134 Budapest Róbert K. krt. 44.

E-mail: kovacs-gabor@axelero.hu

RÖVIDÍTÉSEK:

AD=antidepresszívum

Anx=anxiolitikum

ATAP=atípusos (második generációs) antipszichotikum

Bip I = bipolaris I

Bip II= bipolaris II

CBZ=karbamazepin

HS=hangulatstabilizáló

Li=lítium

TAP=típusos (első generációs) antipszichotikum

VPA=valproat

IRODALOM

I. rész: NPH 2004, VI/1; 13-18.

1. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder

(Revision) Am J Psychiatry, 2002; 159:1-50.

2. A Pszichiátriai Szakmai Kollégium állásfoglalása a pszichiátriai zavarok gyógykezeléséről. Budapest, 2000.

3. Berecz, R, Bessenyei, A, Gyarmati, G, és mtsai: Az antipszichotikumok felhasználása Magyarországon 1994 és 2001 között-tények és trendek. Psychiatria Hungarica 2002, 17 (5): 521-529

4. Goldberg, J.F. Treatment Guidelines: Current and Future Management of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 13):12-18.
 5. Goodwin, G.M., Geddes, J.R. Latest maintenance data in lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003;13: S51-S55
 6. Hirschfeld, R.M. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, Jan 2003; 64 Suppl 8: 15-21.
 7. Kovács, G., Kelemen, É. Citalopram infusion therapy of uni and bipolar depression. *Eur Psychiatry* 1998. 13 (1004) 254-255
 8. Möller, H.J., Nasrallah, H.A. Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64 (suppl 6):9-17.
 9. Nolen, W.A., Bloemkolck, D. Treatment of Bipolar Depression, a Review of the Literature and a Suggestion for an Algorithm. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (suppl 1): 11-17.
 10. Sachs, G.S. Unmet Clinical Needs in Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacology*, 2003;23: S2-S8.
 11. Sachs, G.S., Rush, A.J. Response, remission and Recovery in Bipolar Disorders: What are the Realistic Treatment Goals? *J Clin Psychiatry*, 2003; 64 (suppl 6): 18-22.
 12. Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Adler, C.M. Comparative Efficacy and Tolerability of Drug treatments for Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 2001; 15 (9) 701-718.
 13. Tohen, M., Ketter, T.A., Zarate, C.A. és mtsai. Olanzapine Versus Divalproex Sodium for the Treatment of Acute Mania and Maintenance of remission: A 47-Week Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1263-1271.
 14. Vieta, E.V., Goikolea, J.M., Corbella, B. és mtsai. Risperidone Safety and Efficacy in the Treatment of Bipolar and Schizoaffektive Disorders. Results From a 6-Month, Multicenter, Open Study. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 818-825.
 15. Tohen, M., Chengappa, K.N., Suppes, T. és mtsai. Efficacy of Olanzapine in Combination With Valproate or Lithium in the Treatment of Mania in Patients Partially Nonresponsive to Valproate or Lithium Monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 62-69.
 16. Yatham, L.N. Efficacy of Atypical Antipsychotics in Mood Disorders. *J Clin Psychopharmacology*, 2003;23: S9-S14.
- II. rész
17. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen W, Keck P.E. és mtsai. Impact of Antidepressant Discontinuation After Acute Bipolar Depression Remission on Rates of Depressive Relapse at 1-year Follow-Up. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 1252-1262.
 18. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition. *Am J Psychiatry*, 2004; 2:1-56 (suppl)
 19. Blanco, C., Laje G, Olfson M, Marcus S.C, Pincus H.A. Trends in the Treatment of Bipolar Disorder by Outpatient Psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1005-1010
 20. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
 21. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine Prescription Practices and Substance Abuse in persons With Severe Mental Illness. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:151-155
 22. El-Mallakh Rif S, Anoop Karippot. Use of Antidepressants to Treat Depression in Bipolar Disorder. *Psychiatr. Serv*, May 2002; 53: 580 - 584.
 23. Fleck D.E, Hendricks WL, DelBello M.P, Strakowski S.M. Differential Prescription of Maintenance Antipsychotics to African American and White Patients With New-Onset Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:658-668
 24. Kapur S, Seeman P: Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics? A New Hypothesis. *Am. J. Psychiatry*, Mar 2001; 158: 360 - 369.
 25. Macritchie K.A.N, Geddes JR, Scott J, Haslam D.R.S, Goodwin G.M. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
 26. Ohayon M.M, Lader H.M. Use of Psychotropic medication in the general Population of france, germany, Italy and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:817-825
 27. Spiegel, M.R. *Statisztika*. Panem, Budapest 1995
 28. Russo P, Smith MW, Dirani R, Nattijoshi M, Tohen M. Pharmacotherapy patterns in the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 366-377
 29. Valenstein M, Taylor KK, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC: Benzodiazepine Use Among Depressed Patients Treated in Mental Health Settings. *Am J Psychiatry* 2004; 161:654-661
 30. Van Gent, E.M, Bonte, J. The GAMIAN-Europe Beam Survey, Dutch Part: Information on current treatment of bipolar disorder generated by a patient questionnaire. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003;13 suppl 4: S233
 31. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affective Disorder* 1996; 38:81-87