

## Folyóirat-referátumok

### Antidepresszív gyógyszerek és a csípőtörés kockázata idős páciensek esetében

*Antidepressant drugs and the risk of hip fracture in the elderly: Is there more to it than confounding by indication? Chittaranjan Andrade; J Clin Psychiatry 80:4, July/August 2019*

A csonttörések kockázata idős korban, depresszióban szenvedők, valamint depresszió elleni gyógyszeres kezelésben részesülők esetében emelkedett. Egyelőre nem tisztázott, hogy ezért a jelenségért mennyiben felelős maga a depresszió, és mennyiben járul hozzá a gyógyszeres terápia.

Az idősebb személyek – különösen a nők – fokozottan veszélyeztetettek oszteoporózis illetve csonttörések tekintetében. Az idős kor önmagában is növeli az esések kockázatát, ezen felül a depresszió időskorban gyakran előforduló betegség, ami szintén károsan befolyásolja a csontsűrűséget, ezzel tovább növelve a törések valószínűségét. Ennek hátterében több tényező is szerepet játszhat: a depresszióban jellemző szegényesebb étrend, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az immobilizáció, a beszűkült aktivitás, az alacsony D-vitamin szint, hiperkortizolémia és egyéb, a csontátépülését és képződését károsan befolyásoló hormonális változások, a csontsűrűséget csökkentő gyulladáscsökkentő citokinek emelkedett szintje, egyéb komorbid állapotok (melyek gyakran önmagukban is emelik a törések rizikóját), és végül, de nem utolsósorban, a társuló kognitív károsodás, a pszichomotoros lassultság, a csorbult ítélőképesség, csökkent elővigyázatosság, testtartási problémák, egyensúlyzavarok.

Egy korábbi metaanalízisben azt találták, hogy depresszióban a csonttörések kockázata lassú, de szignifikáns emelkedést mutatott az idő előrehaladtával (medián utánkövetési idő: 12,5 év). Kiemelendő, hogy a depresszió kezelésében használatos gyógyszerek miatti szedáció, illetve csökkent pszichomotoros reflexek is hozzájárulhattak az esések és törések valószínűségéhez. A vizsgálat eredményei arra engedtek következtetni, hogy a gyógyszeres terápia hozzájárul a rizikó emelkedéséhez. Egy másik metaanalízisben kifejezetten az antidepresszívumok és a csonttörések kapcsolatát vizsgálták. A gyógyszert nem szedőkhöz képest a gyógyszeres terápia részesülők esetében a törési rizikót emelkedettnek találták. Ezen vizsgálatok minden típusában azonban az a probléma, hogy nehéz elkülöníteni és külön vizsgálni a depresszió okozta hatásokat a gyógyszeres kezelés okozta ha-

tásoktól. Egy másik, placebokontrollált tanulmányban akut sztrókon átesett betegeket vizsgáltak, akik fluoxetinterápiában részesültek 6 hónapon át. Azon személyek esetében, akik fluoxetint kaptak a relapszus kockázata alacsonyabb volt, azonban a csonttörések száma körükben megemelkedett. Ez a vizsgálat tehát azt látszik alátámasztani, hogy a fluoxetin növeli a csonttörés kockázatát, melyhez a depresszió nem szükségszerűen járul hozzá.

Az aktuális publikációban bemutatott tanulmányban ezen dilemma feloldását tűzték ki célul. 204062, 65 éves vagy annál idősebb páciens került bevonásra. A vizsgált populáció 63%-a nő volt, az átlagéletkor 80 év körül mozgott. Az alkalmazott terápia kétharmad részben SSRI készítmény volt. Minden antidepresszívumterápiára beállított betegre jutott egy korban és nemben megfelelő, gyógyszeres terápiaiban nem részesülő kontroll személy. A csípőtörés kockázatát nemcsak a terápia bevezetését követő évben, hanem az azt megelőző évben is vizsgálták. Az antidepresszívumot szedők körében a csípőtörések rizikója több mint kétszeres volt a gyógyszert nem szedőkhöz képest, mind a terápia bevezetését követő 5 vizsgált időablakban, mind az azt megelőző 5 időablakban. A kockázat magas volt a terápia bevezetését követő két hétben, de a legmagasabb az azt megelőző 16–30, illetve 30–91 napos időintervallumokban volt. Az eredmények hasonlóan alakultak a különböző korcsoportokban (65–84 év között és 85 év fölött), valamint különböző hatóanyagok alkalmazása esetén is (citalopram, mirtazapin, amitriptilin). Nagyobb dózisok alkalmazásához szignifikánsan nagyobb rizikó társult a 10 vizsgált időablak közül 2 esetében (16–30 nappal a kezelés bevezetése előtt és után is), illetve a citalopram 91 napon túli használatakor a nagyobb dózisok alkalmazása szignifikánsan csökkent rizikót eredményezett. A kapott eredmények magyarázatul több elképzelés is szolgálhat. Egyrészt lehetséges, hogy az antidepresszívumoknak nincs befolyása a csípőtörések rizikójára, a depresszió és a betegséggel járó egyéb biológiai mechanizmusok önmagukban felelősek az emelkedett kockázatért. Ezek a mechanizmusok lassabban regrediálnak a gyógyszeres terápia bevezetésére. Akadhatnak olyan esetek is, amelyekben a medikáció ellenére is perzisztálnak a depressziós tünetek és a hozzájuk kapcsolódó biológiai folyamatok, magatartásbeli jellegzetességek. Egy másik lehetséges magyarázat szerint az antidepresszívumok mérséklék a depresszióhoz kapcsolódó káros tényezőket, azonban ettől függetlenül, önmagukban viszont fokozzák a csonttörési rizikót az antikolinerg, hipotenzív, szedatív effektusukkal. Mégis összességében a hatásuk

inkább kedvező, mint kedvezőtlen, tekintettel arra, hogy számszerűen a csonttörési kockázat a terápia bevezetését követően csökkent.

Összegezve az eredményeket, úgy tűnik, hogy a kezeletlen depresszió szignifikánsan növeli a csonttörések valószínűségét, mely rizikó a gyógyszeres terápia bevezetését követően is emelkedett marad, valószínűleg a depresszió inkomplett gyógyulása, és az ahhoz kapcsolódó, biológiai mechanizmusok miatt – bár az antidepresszívumok direkt hatása sem zárható ki biztonsággal.

MOLNÁR MELINDA



### Az elektrokonvulzív terápia és szkizofrénia: szisztematikus áttekintés

*Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review; Sana A. Ali, Nandita Mathur, Anil K. Malhotra, Raphael J. Braga; Mol Neuropsychiatry 2019; 5:75–83*

A legújabb metaanalízisek és kezelési irányelvek az elektrokonvulzív terápiát (ECT) mint augmentációs terápiát javasolják a szkizofrénia diagnózisával kezelt terápia-rezisztensnek bizonyuló páciensek körében. Egy 2074 fős populációt vizsgáló tanulmány eredménye szerint lényegesen kevesebb hospitalizációra került sor az ECT kezeléseket követő időszakban, leginkább nagy dóziszú antipszichotikummal vagy klopazinnal kezelt esetekben.

Hét kutatás színlent kezeléseket hasonlított össze valós ECT kezelésekkal. Három esetben mutatták ki a valós beavatkozás hatékonyságát, azonban egyik vizsgálat sem talált jelentős különbséget a vizsgált populációk között 1 hónap eltetével. A legtöbb vizsgálatban maximum 12 kezelésre került sor, de a legújabb kutatások már mintegy 20 beavatkozást indikálnak. Egy terápia-rezisztens pácienseket vizsgáló kettős vak vizsgálatban már 6 beavatkozás után nagymértékben csökkent a BPRS pontszám, és alacsonyabb volt a rehospitalizációs arány is.

Klórpromazin és ECT kombinált alkalmazása nem vezetett hosszabb távon tettenérhető javuláshoz, míg egy hetente háromszori ECT kezelést flupentixollal kombináló tanulmány úgy találta, hogy a betegek 57%-a reagált pozitívan a kezelésre.

Egy prospektív, randomizált kutatás, melyben a vizsgált populációnak klopazin mellett is masszív pszichotikus tünetei voltak, kiemeli az ECT és a klopazin szinergista hatását. Az egyik csoportot az első négy

hétben heti háromszor, a második négy hétben pedig heti kétszer kezelték. A páciensek 50%-a minimum 40%-os csökkenést produkált a BPRS pszichózis skáláján. A kizárólag gyógyszeres kezelésben részesülők körében nem tapasztaltak javulást.

Egy kognitív funkciókat vizsgáló tanulmány szerint 12 kezelés során a kezelés utáni első 24 órában a valós ECT kezelésben részesülő páciensek szubjektíven károsodott kognitív funkciókról számoltak be. A WMS-n elért eredmények javuló tendenciát mutattak az ECT-vel kezelt csoportban 6 kezelést követően, némi hanyatlást a kezeléssorozat végén, majd egy hónappal az utolsó beavatkozás után teljes javulást mutatkozott.

Egy serdülőket vizsgáló kis elemszámú kutatásban sem a klinikai tünetek, sem pedig a kognitív mutatók esetén nem találtak különbséget az ECT-vel és a csupán gyógyszeresen kezelt betegek között. Egy terápia-rezisztens páciensekkel végzett prospektív vizsgálatban azonban az azonnali és késleltetett verbális memóriában és a végrehajtó funkciók tekintetében is szignifikáns javulásról számoltak be.

Egy négy ECT modalitást összehasonlító vizsgálatban nem találtak különbséget a válaszadási rátában, azonban a kezelést követően mind a kognitív funkciók, mind a klinikai tünetek területén javulást észleltek, így arra következtettek, hogy az ECT közvetlenül a kezelést követően javít a kognitív funkciókon.

Noha több retrospektív kutatás igazolta a fenntartó ECT kezelés relapszusarányt csökkentő hatását, egyelőre kevés prospektív kutatás áll rendelkezésünkre. Egy közleményben féléves utánkövetés során a kombinált kezelésben (ECT+flupentixol) részesülőkhöz képest kétszer annyi relapszust figyeltek meg a monoterápia esetében. Közel hasonló különbséget figyeltek meg riszperidon használatakor is.

Úgy tűnik, az elektródák elhelyezése, mely leggyakrabban jobb oldali unilaterális, bitemporális, vagy bifrontális beállítást jelent, befolyással bír a kezelés hatékonyságára és a mellékhatásprofilra. A legtöbb újabb vizsgálatban a bifrontális elhelyezés bizonyul hatékonyabbnak szkizofrénia kezelésében. Ennek hátterében a temporális lebenyek kognitív- és memóriefunkciókban való közreműködése állhat, melyek kevésbé érintettek a frontális ingerlés során. Emellett kimutatták a jobb oldali unilaterális elhelyezés csökkent hatékonyságát a pozitív tünetek esetében, habár más kutatások nem mutatnak különbséget.

A legújabb irányelvek a lehető legkisebb, már effektív dózis alkalmazását célozzák. A görcs kiváltásához szükséges határérték feletti dózis már fokozott kognitív mellékhatásokkal bír. Ezen határértéket az

ismétlődő stimulusok erősségének emelésével titrálják ki. Bilaterális ingerlés esetén magasabb határérték érhető el. A többszörös görcshatárértékű dozirozással kezelt betegek ugyanazon válaszkészséghez kevesebb kezelést igényelnek.

Mivel feltételezések szerint a szkizofrénia diszkon-nekciós szindróma, a nyugalmi MRI-vel detektálható konnektivitási mintázatok megfelelő markerei lehetnének a várható terápiás válasznak. Megfigyelték, hogy

az ECT a jobb amigdala és hipotalamusz közötti funkcionális összeköttetések méretét növelte depresszió és szkizofrénia diagnózisával kezelt páciensek esetén.

ECT – Electroconvulsive Therapy

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale

CGI – Clinical Global Impression

WMS – Wechler Memória Skála

ALI DORINA