

Folyóiratreferátumok

Az antidepresszívumok és a hiponatréria kockázata: több intézményt felölelő kohorsz-vizsgálat az Observational Medical Outcomes Partnership - Common Data Model (OMOP-CDM) alkalmazásával

Antidepressants and the risk of hyponatremia: A multiinstitutional cohort study using observational medical outcomes partnership - Common Data Model; Kyungyeon Jung, Ju Hwan Kim, Da Eun Hyeon, Jeongmoon Ji, Min Young Lee, Hayun Choi, Dong Yun Lee, Min Woo Kim, Yoonmin Jang, Seonghoon Hwang, Jaehyeong Cho, Seok Young Song, Sang Youl Rhee, Jae Myung Cha, Won-Woo Seo, Chang-Won Jeong, Seung-Jin Kwag, Woo Jin Kim, Jaeuk Hwang, Min-ho Kim, Rae Woong Park, Ju-Young Shin

A depresszió jelentős népegészségügyi probléma, amelynek prevalenciája a COVID-19-járványt követően mintegy 32%-kal nőtt, ezzel párhuzamosan pedig az antidepresszívumok alkalmazása is gyakoribbá vált. Bár ezen készítmények hatékonyan csökkentik a depressziós tüneteket és a relapszus kockázatát, alkalmazásukhoz mellékhatások, köztük hiponatréria is társulhat. A szérumban nátrium-koncentrációjának 135 mmol/L alá csökkenése súlyos esetben életveszélyes szövődményekhez, például görcsrohamhoz, kómához vagy cerebrális ödémához vezethet.

Korábbi vizsgálatok alapján elsősorban az SSRI-k és SNRI-k alkalmazása, valamint az idősebb életkor jelenthet fokozott kockázatot, azonban az eredmények nem voltak egységesek. A jelen vizsgálat célja ezért az volt, hogy összehasonlítsa a különböző antidepresszívum-csoportok hiponatréria-kockázatát a kezelés megkezdését követő időszakban. A retrospektív, több intézményt felölelő kohorszvizsgálat 15 dél-koreai másod- és harmadlagos ellátást nyújtó kórház 2003 és 2023 között gyűjtött, anonimizált és az OMOP-CDM rendszerben standardizált elektronikus egészségügyi adataira épült. A vizsgálatba 18–99 év közötti, depresszióval diagnosztizált, újonnan antidepresszív-kezelést kezdő betegek kerülhettek be, akik legalább 30 napig folytatták a kezelést, és a kezelés megkezdése előtt legalább 180 napnyi egészségügyi adattal, valamint normál tartományban lévő kiindulási nátriumszinttel rendelkeztek. A gyógyszereket négy csoportba sorolták: SSRI-k, SNRI-k, TCA-k és egyéb antidepresszívumok. Az egyes gyógyszer-csoportok-

hoz tartozó betegeket minden esetben az összes többi antidepresszívumot szedő betegből álló kontrollcsoporttal hasonlították össze. A vizsgálat elsődleges végpontja az antidepresszív-kezelés megkezdését követő 180 napon belül kialakuló hiponatréria, illetve súlyos hiponatréria volt. Hiponatrériának a 135 mmol/L alatti, súlyos hiponatrériának pedig a 125 mmol/L alatti szérumban nátriumszintet tekintették. Az alapadatok leíró statisztikai elemzését követően a potenciális zavaró tényezők hatását a kezelési hajlandósági pontszám (propensity score, PS) szerinti, ötrétegű stratifikációval kezelték, a csoportok összehasonlíthatóságát standardizált különbséggel ellenőrizték, a hiponatréria előfordulását incidenciárátával jellemezték, a kockázat-különbségeket pedig Cox-regresszióval számított hazardhányados (hazard ratio, HR) és 95%-os konfidencia-intervallum alapján értékelték. Az intézményi eredményeket fix hatású metaanalízissel összesítették.

A 64.185 újonnan antidepresszív-kezelést kezdő beteg közül 42.036 fő felelt meg a kritériumoknak. Közülük 42,6% SSRI-t, 17,6% SNRI-t, 12,9% TCA-t, 26,9% pedig egyéb antidepresszívumot kapott. Valamennyi antidepresszív-csoportban a nők voltak többségben (62,7–66,5%), és a betegek több mint fele 60 év feletti volt. Az antidepresszív-kezelés első 180 napjában a hiponatréria az SSRI-t szedő betegek 2,4%-ánál, az SNRI-t és egyéb antidepresszívumokat szedők 2,1%-ánál, a TCA-kezelésben részesülők 2,2%-ánál fordult elő. Az összes többi antidepresszívumhoz viszonyítva csak az SSRI-k esetében mutatkozott szignifikánsan magasabb hiponatréria-kockázat. Az SNRI-k, TCA-k és egyéb antidepresszívumok esetében nem találtak szignifikáns kockázattöbbletet. A súlyos hiponatréria ritka volt, és egyik gyógyszer-csoport esetében sem mutatkozott szignifikánsan magasabb kockázat. Az életkor szerinti alcsoport-elemzés alapján a 18–39 évesek körében a TCA-k, míg a 60 év felettiek esetében az SSRI-k alkalmazása járt magasabb hiponatréria-rizikóval. Ugyanebben az idősebb korcsoportban az egyéb antidepresszívumok alkalmazása alacsonyabb kockázattal társult. Az érzékenységi vizsgálatok megerősítették a fő eredményeket: az SSRI-k esetében a kezelés első 30, 60 és 90 napjában egyaránt emelkedett kockázat mutatkozott, amely az idő előrehaladtával fokozatosan csökkent. Az egyidejű gyógyszeres kezelések figyelembevétele, illetve a laborvizsgálaton átesett betegek külön elemzése sem változtatta meg érdemben a fő következtetéseket.

A hiponatréria hátterében a szerzők szerint többek között az antidepresszívumok fokozott ADH-

elválasztást kiváltó hatása állhat. Az emelkedett ADH-szint SIADH kialakulásához vezethet, amely a vízkiválasztás csökkenése révén hiponatrémiát okoz. A folyamatban a szerotonin egyes 5-HT-receptorokra, valamint a noradrenalin α_1 -adrenerg receptorokra gyakorolt hatása is szerepet játszhat. Az SSRI-k esetében ugyanakkor egy, az ADH-tól független mechanizmus is felmerült: a szertralin a vazopresszin V2-receptorainak aktiválásával fokozhatja az aquaporin-2 expresszióját a vese gyűjtőcsatornáiban, ezáltal elősegítve a vízvisszatartást. Az SSRI-k alkalmazása során fontos a hiponatrémia lehetőségének szem előtt tartása. Ez különösen a kezelés megkezdését követő időszakban indokolt. Az SNRI-k esetében a jelen vizsgálat nem igazolt szignifikáns kockázatonövekedést, bár korábbi kutatások ettől eltérő eredményeket közöltek.

Egy korábbi metaanalízisben például az SNRI-k SSRI-khez viszonyítva valamivel magasabb hiponatrémia-előfordulást eredményeztek, ezért e gyógyszercsoport kockázatának tisztázásához további vizsgálatok szükségesek. Az egyéb antidepresszívumok csoportjában az agomelatin, a bupropion, a mirtazapin, a moklobemid és a trazodon alkalmazása kedvezőbb eredményekkel járt a hiponatrémia szempontjából, ugyanakkor a csoport több, eltérő hatásmechanizmusú készítményt foglal magában, ezért az egyes gyógyszerek kockázata külön nem ítéltető meg.

Korábbi vizsgálatok alapján a bupropion és a mirtazapin az SSRI-khez és SNRI-khez képest biztonságosabb alternatívát jelenthetnek, mivel alkalmazásukat ritkábban hozták összefüggésbe SIADH-dal. Az idősek fokozott kockázata az életkorral járó, ADH iránti fokozott érzékenységgel és romló vese-funkcióval magyarázható, különösen akkor, ha további rizikótényezők, például szívelégtelenség, súlyos vesebetegség vagy májcirrhosis is fennállnak.

Figyelemre méltó ugyanakkor, hogy fiatal felnőttekben a TCA-k alkalmazása kedvezőtlenebb kockázati profillal társult. Ez arra utalhat, hogy a hiponatrémia szempontjából magasabb kockázatú antidepresszívum-csoport életkoronként eltérhet. Az SSRI-k esetében a hiponatrémia kockázata a kezelés megkezdését követően fokozatosan csökkent, ami egybeesik a korábbi vizsgálatok eredményeivel, amelyek a kockázatot elsősorban a kezelés első két hetére-30 napjára tették. Ez összhangban lehet a SIADH feltételezett mechanizmusával, mivel az ADH felszabadulása és hatása már órákon belül kialakulhat. Bár a hiponatrémia kockázata összességében idővel mérséklődött, az egyes antidepresszívum-csoportok

között eltérések mutatkoztak az események előfordulásában.

A hiponatrémia időbeli kockázati profiljának pontosabb megértéséhez ezért a hosszabb távú követés is fontos. A vizsgálat fontos erőssége a nagy betegszám, a 15 intézmény egységesített adatbázisa, valamint a különböző antidepresszív-csoportok összehasonlítása.

Korlátai közé tartozik azonban a megfigyeléses vizsgálati elrendezésből fakadó nem mért zavaró tényezők lehetősége, a szelekciós torzítás, a követés során nem kötelezően végzett laborvizsgálatok, továbbá az, hogy az egyes antidepresszívumokat közvetlenül nem hasonlították össze. A dél-koreai másod- és harmadlagos ellátási intézmények adatai miatt az eredmények általánosíthatósága más populációkra és egészségügyi rendszerekre korlátozott.

Összességében a vizsgálat alapján az SSRI-k alkalmazása – különösen a 60 év feletti betegekben – a többi antidepresszívumhoz képest szignifikánsan magasabb hiponatrémia-kockázattal járt. Ez indokolja az SSRI-kezelésben részesülő idősek fokozott figyelemmel kísérését, különösen a kezelés kezdeti szakaszában, a szérumban nátriumszint rendszeres ellenőrzésével. A klinikai bizonyítékok bővítéséhez további vizsgálatok szükségesek a fokozott kockázatú csoportokban, így az idősek, a társbetegségekkel élők és a nátriumháztartást befolyásoló gyógyszeres kezelésben egyidejűleg részesülők körében. Emellett a 40 év alatti betegek TCA-kezeléséhez társuló kockázat, valamint az egyes antidepresszívum-csoportok közvetlen összehasonlítása is fontos lehet a depresszió kezelésének optimalizálásában.

FAROUN MILÁN ENDRE

Az antidepresszívumok pszichoterápia melletti alkalmazásának hatásossága major depresszív zavarban: randomizált klinikai vizsgálatok szisztematikus áttekintése és metaanalízise

Efficacy of antidepressants in addition to psychotherapy in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials; Arthur Gougeon, Emilie Grenier, Victorine Cau, Pauline Cuzol, Thomas Rabeyron, Fabrice Berna, R'emy Boussageon; Psychiatry Research 364 (2026)

A major depresszív zavar (MDD) gyakori pszichiátriai kórkép, ami jelentős hatással van az egyén mindennapi működésére. A DSM-5 definíciója szerint major depresszióban a jellemző tünetek (depresszív hangulat; az érdeklődés vagy az öröm csökkenése;

testsúlyváltozás vagy étvágyzavar; inszomnia vagy hiperszomnia; pszichomotoros agitáció vagy retardáció; fáradtság; értéktelenség érzése vagy túlzott, inadekvát büntudat; a gondolkodási vagy koncentrációs képesség csökkenése; visszatérő halállal kapcsolatos gondolatok) közül legalább öt, legalább két héten át fennáll. Kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, melyben hangsúlyos a beteggel való együttműködés, a terápiás szövetség kialakítása, a közös célok megfogalmazása, ezért a pszichoterápiát gyakran elsővonalbéli kezelésnek tekintik. A pszichoterápia elérhetősége azonban sok országban korlátozott, ezért az első terápiás választás sok esetben az antidepresszívumokra esik. Ezek hatásossága továbbra is vitatott, számos metaanalízis szerény vagy klinikailag nem szignifikáns hatásokat emelt ki, amit a módszertani hiányosságok (pl. nem megfelelő vakítás) tovább árnyalnak.

Korábbi hálózatos metaanalízisek alapján mind a pszichoterápia, mind az antidepresszívum-kezelés hatékonyabbnak bizonyult a háziorvosok által alkalmazott standard ellátásnál, a kombinált kezelés pedig hatékonyabb volt, mint bármelyik monoterápia. Ugyanakkor a kombinált kezelés előnyét gyakran placebo-kontroll nélkül vizsgálták, ami a vakítás hiánya miatt torzíthatja az eredményeket. Egy másik, placebo-kontrollos metaanalízis a pszichoterápia melletti antidepresszáns kezelésnek csak kis mértékű többlethatását találta, de elsősorban a kezelés utáni állapotot vizsgálta, nem a kiindulási állapothoz viszonyította a változást.

Jelen vizsgálat célja annak a vizsgálat volt randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) felölelő szisztematikus áttekintés és metaanalízis elvégzésén keresztül, hogy milyen szintű bizonyíték támasztja alá a pszichoterápia antidepresszívummal való kiegészítését major depresszió kezelésében felnőtt populációban.

Összesen 11 placebo-kontrollált RCT-t vontak be, legfeljebb 16 hetes időtartammal. A kritériumok közé tartozott a 18 év feletti életkor és standardizált skálák (pl. Hamilton-féle Depresszió Értékelő Skála (HRSD), Beck-féle Depresszió Kérdőív (BDI) vagy a Montgomery-Åsberg Depresszió Értékelő Skála (MADRS)) használata. A pszichoterápia modalitását tekintve nem alkalmaztak korlátozást, viszont egy vizsgálatot csak akkor vontak be, ha mindkét vizsgálati ágban ugyanazt a pszichoterápiát alkalmazták, és az intervenciók humán támogatással történtek. Sem az antidepresszívumok típusára, sem a depresszió súlyosságára vonatkozóan nem tettek korlátozást. A különböző depresszióskálák eredményeinek össz-

szevetésére standardizált átlagkülönbséget (SMD) alkalmaztak random-effects modellel.

A vizsgált populáció meglehetősen heterogén volt, többek között fiatal, szülés utáni nőket, sclerosis multiplexben szenvedő betegeket, HIV-fertőzéssel élő férfiakat, valamint miokardiális infarktust követően depresszióban szenvedő személyeket is magukba foglalt. A vizsgált antidepresszívumok között fluoxetin, desipramin, nortriptilin, amitriptilin, citalopram és a sertralin szerepeltek. Az alkalmazott pszichoterápiák a kognitív viselkedésterápia, az interperszonális terápia, a rövid dinamikus pszichoterápia, a viselkedésadaptációs pszichoterápia, a szociális készségtréning és a csoportos pszichoterápia voltak. A depressziós epizódok súlyossága túlnyomórészt közép- és súlyos volt.

A vizsgálat legfontosabb eredményként azt állapították meg, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem igazolható egyértelműen, hogy a pszichoterápia antidepresszívummal történő kiegészítése hatékonyabb lenne, mint a pszichoterápia placeboval való kiegészítése MDD-ben. A kiindulási állapothoz viszonyított változásban ugyan mutatkozott kis-közepes mértékű hatás az antidepresszívum javára, ez azonban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A kezelés végén mért depressziópontszámok elemzése szintén nem mutatott szignifikáns különbséget. A kevésbé torzított vizsgálatok, valamint a primer MDD-t, illetve CBT-t vizsgáló alcsoportokban szignifikáns előny mutatkozott az antidepresszáns javára, azonban az alcsoportok közötti különbségek nem voltak szignifikánsak, és az alcsoportok elemszáma miatt ezek az eredmények inkább jelzésként, mint meggyőző bizonyítékként értelmezhetők.

Az eredmények részben eltérnek a korábbi metaanalízisek következtetéseitől, amik a kombinált kezelés előnyét jelezték. Ennek egyik fontos magyarázata, hogy a jelen vizsgálat kizárólag olyan RCT-eket vett figyelembe, amelyekben a pszichoterápiát mindkét csoport megkapta, és az antidepresszívum hatását placeboval szemben vizsgálták. A korábbi, placebo-kontroll nélküli vizsgálatokban a vakítás hiánya és egyéb torzítások túlbecsülhetik a gyógyszer hatását. A szerzők REB (Rebuild the Evidence Base) módszerrel értékelték az antidepresszívumok hatásosságára vonatkozó bizonyítékok megbízhatóságát, aminek eredményei arra utalnak, hogy a pszichoterápia mellé adott antidepresszánsok többségére nincs erős bizonyíték, citalopram és fluoxetin esetében is csak erősen specifikus populációkban (miokardiális infarktust követően, illetve HIV-fertőzéssel élő betegekben) volt megerősítendő pozitív eredmény.

Az eredmények értelmezését korlátozza, hogy mindössze 11, többnyire régi, 1981 és 2007 között végzett vizsgálat állt rendelkezésre. A vizsgálatok többségében magas volt a torzítás kockázata, a betegpopulációk és a pszichoterápiás módszerek heterogének voltak, és a résztvevőket gyakran speciális, kórházi környezetben, illetve valamilyen társbetegséghez kapcsolódó depresszió miatt válogatták be. Emiatt az eredmények nehezen általánosíthatók a mindennapi ambuláns MDD populációra. További korlát, hogy a vizsgálatok rövidtávú kimeneteleket vizsgáltak, a nemkívánatos események közlése pedig hiányos és következtelen volt, ezért a kombinált kezelés hosszútávú előny-kockázat aránya nem íté-

hető meg. A szerzők összességében nagyon alacsony minőségűnek értékelték a bizonyítékokat.

Az, hogy a jelenlegi bizonyítékok alapján nem állapítható meg, hogy az antidepresszívum pszichoterápia mellé adva további előnyt biztosítana MDD-ben, nem jelenti az antidepresszívumok hatástalanságának bizonyítását. Sokkal inkább azt tükrözi, hogy a kérdés megválaszolására kevés és módszertanilag korlátozott vizsgálat áll rendelkezésre. A kérdés tisztázásához nagyobb, jó minőségű, szélesebb és reprezentatívabb betegpopulációkat bevonó RCT-kre lenne szükség, amelyekben a pszichoterápia szisztematikusan az antidepresszívum-kezelés mellett is jelen van.

EGYED ELIZA