

## Folyóirat-referátumok

### A relapszus kockázata az antidepresszív terápia elhagyását követően szorongásos betegségekben, kényszerbetegségben és poszt-traumás stressz betegségben

*Risk of Relapse After Antidepressant Discontinuation in Anxiety Disorders, Obsessive-compulsive Disorder, and Post-traumatic Stress Disorder; Systematic Review and Meta-analysis of Relapse Prevention Trials; Neeltje M Batelaan, Renske Bosman, Anna Muntingh, Willemijn D Scholten, Klaas M Huijbregts, Anton J L M an Balkom; BMJ, 2017; 358 (j3927)*

A szorongásos betegségek gyakran válnak krónikusá, és a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak. A pszichoterápia mellett a betegek nagy része antidepresszív kezelésben is részesül (57%). A nemzetközi guideline-ok egyelőre változatos kezelési időt javasolnak (6-24 hónap), majd ezt követően a gyógyszer fokozatos elhagyását. Ezzel szemben az Egyesült Királyságban és az USA-ban növekszik a hosszútávú kezelések alkalmazása, melyek akár 2 évig is tarthatnak.

Ebben a tanulmányban a szerzők a relapszus kockázatát és a relapszus idejét vizsgálták olyan szorongásos betegek körében, akik antidepresszívum reszponderek voltak. Kíváncsiak voltak arra, hogy vajon a szorongásos betegség fajtája, az alkalmazott antidepresszívum típusa, az elhagyás módja, a kezelés és a követési idő hossza, a komorbid betegségek, és a pszichoterápia befolyásolták-e a relapszus kockázatát.

A Pubmed, a Cochrane és az Embase regiszteréből válogatták ki a megfelelő vizsgálatokat 2016. júliusáig bezárólag, melyek olyan randomizált study-k voltak, melyekben szorongásos betegek vettek részt, reagáltak az antidepresszív kezelésre, melyet vagy folytattak, vagy egy idő után placebóra váltottak. Körükben tanulmányozták a relapszus kockázatát, illetve a relapszus idejét.

A metaanalízisbe végül 28 vizsgálatot válogatott be 2 független bíráló, a résztvevők száma 5288 fő, a maximális követési idő 1 év volt. 2625 beteg kapott antidepresszívumot, míg 2608 placebót. Hat vizsgálat fókuszált a pánikbetegségre, 5 a szociális fóbiára, 6 a generalizált szorongással foglalkozott, 7 a kényszerbetegséggel, míg a maradék 4-ben PTSD-s betegek vettek részt. Az eredményeik szerint az antidepresszívum elhagyása megemelte a relapszusrátát, szemben azokkal, akik folytatták a gyógyszer szedését (odds ratio:

3.11). A relapszus sokkal hamarabb következett be azoknál, akik megszakították a gyógyszeres kezelést (odds ratio: 3.63). Összességében a relapszusráta 36.4% volt a placebo csoportban, és 16.4% az antidepresszív kezelést folytatók között. Sokkal többen fejezték be idő előtt vizsgálatot a placebo csoportban.

A nemzetközi guideline-ok nem egységesek abban a tekintetben, hogy meddig kellene folytatni az antidepresszív kezelést szorongásos betegek körében. Általában 1 évet javasolnak, de pl. a pánikbetegség esetében ennél is jóval rövidebbet. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az antidepresszívum-kezelés jelentősen csökkenti a relapszusrátát, a gyógyszerek jól tolerálhatóak, kevés mellékhatással rendelkeznek, és a direkt költségek is alacsonyabbak. Sok beteg fél a gyógyszerektől, tart a mellékhatásoktól, ezzel azonban kockáztatja a betegség krónicizálódását. Ezekben az esetekben kellene leginkább megfontolni, javasolni a gyógyszerek alkalmazását, mert hosszútávon sokkal több szenvedéstől lehetne a beteget megóvni.

PÉTER LÁSZLÓ



### Az alkohol okozta dependencia farmakoterápiája

*Pharmacotherapy for alcohol dependence – the why, the what and the wherefore; E. T. Goh, M. Y. Morgan; Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(7): 865-882*

Az alkoholfüggőség igen jelentős morbiditással és mortalitással jár együtt, melynek egészségügyi és szociális költségei világszerte növekvő tendenciát mutatnak. A szerzők kiemelik Angliát, ahol tíz év alatt az alkohollal összefüggő, regisztrált kórházi felvételek száma 115%-al növekedett, mellyel párhuzamosan az alkoholabúzus okozta közvetlen költségek évi 3.5 milliárd fontra, a szociális járulékos kiadásokat is figyelembe véve pedig megközelítőleg évi 21 milliárd fontra emelkedtek. A legtöbb érintett számára az optimális cél az absztinencia lenne, melynek eléréséhez a pszichoszociális támogatáson kívül az esetek túlnyomó részében az adjuváns farmakoterápia alkalmazása is nagyban hozzájárulhat.

A tanulmányban a szerzők a rendelkezésre álló publikációk és szakirodalmi adatok alapján áttekintést adnak az alkoholdependencia kezelésében aktuálisan elérhető farmakoterápiás lehetőségekről. Az első lépésként definiálható megvonás lezajlását követően súlyosabb szomatikus vagy pszichiátriai komorbid betegségek fennállása esetén a teljes abszti-

nencia elérése a javasolt cél, mely a compliance hiánya miatt nem minden esetben valósítható meg. A későbbiekben a kontrollált alkoholfogyasztás betartásának esélye azonban a függőség mértékének súlyosságával párhuzamosan csökken.

Az absztinencia fenntartására engedélyezett disulfiram, acamprosat és naltrexon terápiák mellett a szerzők megemlítik a bevitt alkoholmennyiség csökkentését célzó, néhány országban a közelmúltban engedélyezett nalmefene terápiát is. Ezek közül legkorábban a disulfiram került bevezetésre, mely esetében a tartós absztinenciát a ráívás során a vérben megnövekvő acetaldehidszint okozta kellemetlen mellékhatásoktól való félelem segíti elő. A rendelkezésre álló legátfogóbb, 22 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot magában foglaló metaanalízis a nyílt jelölésű (open label) felmérések alapján a disulfiramot biztonságosnak és hatékonyabbnak találta, mint más farmakológiai terápiát, amennyiben rendszeres ellenőrzés által biztosított, kielégítő compliance mellett történt az alkalmazása. A vak vizsgálatok során, illetve rendszeres ellenőrzés nélküli használat esetén azonban a hatékonyságot alátámasztó eredményt már nem találtak. A cikk kiemeli a disulfiram terápiára alkalmas betegek gondos kiválasztásának jelentőségét, mellyel csökkenthetjük a súlyosabb mellékhatások kialakulásának esélyét.

Az acamprosat pontos hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, leggyakrabban funkcionális glutamátantagonistaként említik. Nagyszámú randomizált vizsgálat és metaanalízis eredményei alapján a pszichoszociális támogatással együtt alkalmazott acamprosat terápia szignifikánsan növelte azon alkoholfüggőségben szenvedő betegek arányát, akik hat hónap elteltével is tartották az absztinenciát. Egy 17 randomizált vizsgálatot és több mint négyezer résztvevőt magában foglaló metaanalízis szerint az acamprosatot használó betegek 36.1%-a hozta az előbb említett eredményt szemben a placeboval kezelt páciensek 23.4%-os arányával. Az Egyesült Királyságban, Franciaországban, Ausztráliában és az Amerikai Egyesült Államokban érvényes szakmai irányelvek az acamprosat használatát első vonalbeli terápiaként javasolják alkohol okozta dependenciában.

A naltrexont először csak az opioiddependencia kezelésében alkalmazták, alkoholfüggőségben 1994 óta

engedélyezett a használata. Hatását opioidreceptor-antagonistaként fejt ki, többnyire a  $\mu$ -opioid receptoron keresztül. Az alkoholdependenciában játszott kedvező hatásának mechanizmusa csak részben ismert, a leginkább elfogadott nézet szerint a mezolimbikus dopaminerg rendszer modulálásával csökkenti az alkohol jutalmazó jellegű hatását. A rendelkezésre álló jelentős számú vizsgálat és metaanalízis alapján a naltrexon pszichoszociális támogatással kombinálva mérsékelten, de szignifikánsan csökkenti a relapszusok számát és a bevitt alkoholmennyiséget egyaránt. A naltrexonterápiával kapcsolatban a szerzők felhívják a figyelmet a használat alatt kialakuló opioidreceptor-blokádra, amely miatt az utolsó dózis bevitelétől számított 48-72 óráig sürgősség esetén csak nem opioid fájdalomcsillapítás alkalmazása jön szóba. Az Egyesült Királyságban, Franciaországban, Ausztráliában és az Amerikai Egyesült Államokban érvényes szakmai irányelvek a naltrexon használatát – az acamprosathoz hasonlóan – első vonalbeli terápiaként javasolják.

A naltrexon és acamprosat kombinált terápiát illetően a rendelkezésre álló metaanalízis nem talált szignifikáns előnyt a monoterápiával szemben, emellett azonban a gasztrointesztinális mellékhatások számának jelentős növekedéséről számoltak be.

A nalmefene szintén opioid antagonist, szerkezetileg hasonló a naltrexonhoz. Bevezetése a 90-es évek elejére tehető, az akkor készült vizsgálatok azonban az alkoholfogyasztás mérséklését illetően szignifikáns előnyt nem mutattak. Az Európai Gyógyszerészeti Ügynökség jóváhagyását végül 2013-ban kapta meg, alkalmazása főként olyan alkoholfüggőségben szenvedő betegek esetében javasolt, akik csökkenteni kívánják a bevitt alkohol mennyiséget, de nem feltétlenül törekednek absztinenciára. A cikk írói által említett metaanalízis összességében leírt néhány bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a nalmefene előnyösen befolyásolja az összalkoholfogyasztást és a nagymértékű ivással töltött napok számát is csökkenti. Az egészségi állapotot illetően azonban jótékony hatást az eddigi eredmények nem igazoltak, a szerzők ezirányú további vizsgálatok elvégzését tartják szükségesnek.

MÓRA BALÁZS