

## Folyóirat-referátumok

### **Antidepresszívumok használata és az öngyilkosság, valamint az öngyilkossági kísérlet illetve önsértés kockázata 20 és 64 év közöttiek esetében – alapellátási adatbázist alkalmazó kohorsz vizsgálat**

*Antidepressant Use and Risk of Suicide and Attempted Suicide or Self Harm in People Aged 20 to 64 – Cohort study Using a Primary Care Database; Coupland, C.; Hill, T.; Morriss, R.; Arthur, A.; Moore, M. and Hippisley-Cox, J.: BMJ 2015; 350:h517*

Az öngyilkosság és az önsértés gyakorisága nagymértékben emelkedett a depressziós emberek körében, és ezeknek a kockázatoknak a csökkentése a legfőbb szempont ezen betegek kezelése során. Paradox módon, bár az antidepresszívumok hatékonynak mutatkoznak a depresszió tüneteinek enyhítésében, nyugtalanító, hogy az öngyilkosság és önsértés gyakorisága valójában növekedhet is a kezelés során, különösen a fiatalabbak esetében, melyet több vizsgálat is alátámaszt. Bár megelőzően több tanulmány is jelezte a különböző antidepresszívumok használatának az öngyilkos magatartás kockázatára gyakorolt eltérő hatásait, azonban bizonytalan, hogy vajon a gyakorisága változik-e a dózistól és a használat időtartamától függően. Különösen fontos megjegyezni, hogy az öngyilkosság gyakorisága az Egyesült Királyságban és számos más országban emelkedő tendenciát mutat a megelőzően tapasztalt csökkenéshez képest.

Ez a kohorsz vizsgálat 20 és 64 év közötti, depresszióval kezelt embereket gyűjtött össze, hogy megvizsgálja az egyes antidepresszívumok és a különböző kedvezőtlen kimenetelek, így az öngyilkosság, valamint az öngyilkossági kísérlet és önsértés kockázata közötti összefüggést. A vizsgálati kohorsz a QResearch alapellátási adatbázisból lett kiválasztva, ami az Egyesült Királyságon belül több mint 600 háziorvosi praxis több mint 12 millió betegének anonim egészségügyi dokumentációját tartalmazza; a betegek azonosítására a diagnosztikus Read kódokat alkalmazták. Feljegyezték a vizsgálatba való bevonás dátumát (index dátum), a követés pedig a legkorábbi halál időpontjáig, a praxis elhagyásának időpontjáig, valamint a követési idő végéig (2012. augusztus 1-ig) tartott. BNO- vagy Read-kódok alapján meghatározták az egyes kimeneteli kategóriákba való besorolás kritériumait is. Az antidepresszívumokat érintő minden egyes recept részleteit kivonták a követés alatt, beleértve a lejárat dátumot, az antidepresszívum

típusát és dózísát, dozírozási utasításokat és a felírt tabletták mennyiségét, és kiszámolták minden receptre vonatkozóan a napi dózist. A végső analízishez az antidepresszívumokat a British National Formulary alapján csoportosították – TCA, SSRI, MAO-gátló és egyéb antidepresszívumok. Ha a betegek több, azonos vagy eltérő csoportból származó antidepresszívumról szóló receptet kaptak ugyanazon időszakban, kombinált terápiaként kezelték. A 11 leggyakrabban felírt antidepresszívumot vizsgálták, definiált napi dózisban kifejezve adagjukat, amelyeket dóziskategóriákba soroltak. Cox proporcionális hazard modelljét használva kiszámolták a hazard arányokat, tekintetbe véve a potenciális zavaró tényezőket (életkor, nem, etnikum, depresszió súlyossága, diagnózis éve, dohányzás, alkoholfogyasztás, komorbiditás, egyéb gyógyszerek). Az „antidepresszívum-expozíciót” a vizsgálat időbeli változóként kezelte, így megkülönböztetett „terápiamentes” kategóriát is.

2000. január 1-jétől 2011. július 31-ig 327 235, 20 és 64 év közötti pácienszt diagnosztizáltak első ízben depresszióval, így ők képezték az elsődleges vizsgálati mintát. A kizárási kritériumok miatt a 687 praxisból 238 963 (73,0%) páciens maradt a vizsgálati kohorszban, ahol is az átlagéletkor 39,5 (SD 11,1) volt. A követés összesen 1,307,326 személyévet számlált, 5,2 éves mediánnal (interkvartilis terjedelem 2,5-8,2). A megfigyelés során a betegek 87,7%-ának írtak fel egy vagy több antidepresszívumot, 14,2%-nak csak egyszer állítottak ki receptet ez idő alatt. Az antidepresszívum-kezelés időtartamának mediánja 221 nap volt (interkvartilis terjedelem 79-590), 36,6%-át a pácienseknek 1 vagy több évig kezelték, 5,5%-át 5 vagy több évig, így az elemzés legnagyobb része az első öt éves periódusra korlátozódik.

Az SSRI volt a leggyakrabban felírt gyógyszer-csoport (71,3%), ezek közül is a citalopramot és a fluoxetint alkalmazták a legtöbb esetben, előbbi alkotta a referenciacsoportot. A receptek 16,0%-án TCA vagy rokon antidepresszívumok szerepeltek az amitriptylin és a dosulepin dominanciájával. 12,7%-on az egyéb kategóriába soroltak közül majdnem kizárólag (90,7%) a venlafaxin és a mirtazapin volt. A MAO-gátlókat írták fel legkevesebbszer (0,05%), ezért ezeket kizárták a vizsgálatból, így 238 807 beteg maradt a kohorszban. A követés első 5 éve alatt 198 esetben történt öngyilkosság, 5243 esetben öngyilkossági kísérlet vagy önsértés. A kezelés időtartama alatt az öngyilkossági kockázatokat

illetően nem volt szignifikáns különbség a TCA- és rokon antidepresszívumokat az SSRI-okkal összehasonlítva (korrigált kockázati arány 0.84, 95%-os konfidencia-intervallum 0.47-1.5), azonban az egyéb csoportú antidepresszívumok esetében szignifikáns növekedés volt megfigyelhető (2,64; 1,74-3,99). Az öngyilkosságra vonatkozó korrigált hazard arány szignifikáns növekedést mutatott mirtazapin esetében citaloprammal összehasonlítva (3,7; 2,00-6,84), azonban nem volt olyan jelentős venlafaxinnal (2,23; 1,14-4,39) összevetve. A korrigált hazard arány az SSRI dózisének vonatkozásában növekvő tendenciát mutatott ( $P=0.02$ ), de a TCA-ra ( $P=0.6$ ), valamint az egyéb antidepresszívumokra ( $P=0.9$ ) ez nem volt igaz. Az öngyilkosság egy éven túl bekövetkező abszolút kockázata 0,02%-tól (amitriptylin) 0,19%-ig (mirtazapin) terjedt. Mivel a kohorsz 4,3%-ának a baseline-t megelőzően már volt öngyilkossági kísérlete vagy önsértése, ezért őket is kizárták a vizsgálatból. A megmaradt esetekben nem mutatkozott szignifikáns különbség az öngyilkossági kísérletet és az önsértés kockázatát illetően a TCA-kat (0,96; 0,87-1,08) összehasonlítva az SSRI-okkal, de szignifikánsan magasabb volt a ráta az egyéb antidepresszívumok esetében (1,80; 1,61-2,00), illetve a kombinált kezelés tekintetében (2,00; 1,54-2,59). A hazard arányokat tekintve hasonló eredmények születtek, mint az öngyilkosság esetében, vagyis míg a TCA-k nem mutattak szignifikáns különbséget az SSRI-okkal való összehasonlításban (0,96; 0,87-1,08), addig az egyéb csoportú antidepresszívumok (1,80; 1,61-2,00), valamint a kombinált kezelések (2,00; 1,54-2,59) magasabb rátát produkáltak. Dózisok tekintetében a korrigált hazard arány szignifikáns emelkedést mutatott SSRI-oknál és az egyéb csoportú antidepresszívumoknál (mindkettőnél  $p<0,001$ ), míg mindez kevésbé volt igaz a TCA-kra ( $p=0,013$ ). A hazard arányok szignifikáns emelkedése különösen jellemző volt a citaloprammal összevetve, a leggyakrabban felírt gyógyszerek közül háromra, ezek a venlafaxin (korrigált hazard arány 1,85; 95%-os konfidencia intervallum 1,61-2,13), a trazodon (1,73; 1,26-2,37) és a mirtazapin (1,70; 1,44-2,02) voltak. Meg kell jegyezni azonban, hogy az öngyilkos események száma kevés volt, mely pontatlan

becsléseket eredményezett. Az amitriptylinre vonatkozó hazard arányt összehasonlítva a citalopraméval szignifikáns csökkenést tapasztaltak (0,71; 0,59-0,85). Az öngyilkossági kísérlet vagy önsértés egy éven túli bekövetkezének abszolút kockázata 1,02%-tól (amitriptylin) 2,96%-ig (venlafaxin) terjedt. A kedvezőtlen kimenetelek gyakorisága azokban az időszakokban mutatkozott a legalacsonyabbnak, amikor a betegek nem részesültek antidepresszív terápiaiban, azonban ez valószínűleg inkább a remisszióban lévő állapotnak volt betudható, mint magának a terápiának. A gyakoriságok a kezelés megkezdését, valamint befejeztét követő első 28 napban voltak a legmagasabbak. Miután életkor alapján alcsoportokra bontották a mintát, a 20 és 29 év közöttiek esetében az öngyilkosság gyakorisága alacsonyabb volt a TCA-t ill. egyéb csoportba tartozó szereket, mint az SSRI-okat szedő emberek esetében, a 40-49 és 50-64 korcsoportokban a korrigált hazard arány jelentős emelkedést mutatott az egyéb csoportú szerek esetében az SSRI-okhoz képest.

Ezen vizsgálat a különböző antidepresszívum-csoportok és -típusok, valamint az öngyilkos magatartás gyakorisága között jelentős összefüggést talált. A jelenlegi, depresszió kezelésére vonatkozó NICE guideline az SSRI-okat tekinti az elsőként választandó szereknek. Terápiás válasz hiányában, véleményük szerint, ugyancsak ebből a csoportból javasolt válogatni, és utána, szükség szerint, áttérni az egyéb csoportba tartozó szerekre, úgymint venlafaxin vagy TCA. A Brit Pszichofarmakológiai Társaság ajánlása szerint súlyos depresszióban a venlafaxint, escitalopramot és régebbi TCA-kat tanácsos alkalmazni nagyobb dózisban. Megfigyeléses vizsgálatról lévén szó, az eredmények inkább összefüggések, mint ok-okozati kapcsolatok, hiszen nem szabad figyelmen kívül hagyni a depresszió súlyosságát és az esetleges zavaró tényezőket sem; így további vizsgálatok szükségesek még ezen a téren. Ugyancsak óvatosan kell eljárni a gyógyszerek felírásánál az egyes szerek előnyeinek és hátrányain túltekintve, hiszen a hatások különbözhetnek az egyes emberek esetében is. A jelen tanulmány azonban hangsúlyozza, hogy a betegek szoros követése javasolt kezelésük teljes időtartama alatt, de különösen annak kezdetén és végén.

FARKAS ZSUZSANNA

**Napi egyszeri adagolású nyújtott hatású quetiapin hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata más antipszichotikumokról átállított kínai szkizofrén betegek körében**

*The Efficacy and Safety of Once-daily Quetiapine Extended Release in Patients With Schizophrenia Switched From Other Antipsychotics; An Open-label Study in Chinese Population; Pei-Yin Pan; Meei-Shyuan Lee; Chin-Bin Yeh; BMC Psychiatry. 2015;15(1)*

A non-adherencia nagyon gyakori az antipszichotikumkezelés során, mely gyakori relapszust és rosszabb hosszútávú kimenetelt okoz. Az akut szkizofrén epizód kezelése során a lassú dózistitrálás attenuált hatást eredményez. Ebben a vizsgálatban a nyújtott hatású quetiapin gyors bevezetését követően az adherencia és a hatékonyság javulását feltételezték.

A vizsgálat 12 hétig tartott, Tajvanon élő kínai szkizofrének kerültek bevonásra. Olyan betegeket választottak, akik pontszáma 4 vagy több volt a PANSS pozitív

tünetek alskáláján, és ebből kifolyólag gyógyszereléssel kényszerültek. Az első nap 300 mg, a 2. nap 600 mg quetiapin XR-t adtak, majd a 8. naptól kezdve, figyelembe véve a betegek toleranciáját és a reszponder választ, a dózist 400-800 mg közé állították be.

A 12. hét végén a PANSS skála összpontszámát, illetve a különböző alskálák pontszámait valamint a CGI skála értékeit elemezték. 61 beteg került bevonásra, akik 55.7%-a fejezte be a vizsgálatot. A PANSS összpontszám, valamint a CGI értékek szignifikáns javulást mutattak. Csak 4 beteg (6.7%) panaszkodott mellékhatásokról, ezek leggyakrabban fejfájás, dizúria, illetve a pszichózis exacerbációja voltak. Az antikolinerg szerek együttdadása jelentősen csökkent 15%-ról 8.3%-ra.

A vizsgálat konklúziója, hogy a nyújtott hatású quetiapin jól tolerálható és hatékony olyan kínai szkizofrének körében, akik megelőzően szuboptimális antipszichotikumkezelésben részesültek. További, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek ezen összefüggés pontosabb validálására.

PÉTER LÁSZLÓ