

Folyóirat-referátumok

SSRI-ok: rontják a perioperatív kimenetelt?

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Depressing Perioperative Outcomes; Br J Anesth 2015, 115:5-7, S. J. Shepherd, C. Fiandero, R. D. Sanders.

Az utóbbi években jelentősen több antidepresszívumot írnak fel; az Egyesült Államokban a leggyakrabban rendelt gyógyszerek között szerepelnek. Az SSRI-ok fokozatosan vették át az uralmat a triciklusos szerek felett alacsonyabb toxicitásuknak és általánosan jobb tolerálhatóságuknak köszönhetően (kevésbé szedatívák, kevesebb antikolinerg hatás, tág indikációs kör). A szerotonerg aktivitással rendelkező szereket a QT intervallumra gyakorolt hatásukon túl azonban korábban kapcsolatba hozták a megnövekedett vérzési kockázattal, különösen warfarinnal való kombinációban. A trombocitáknak ugyanis hiányzik az a képessége, hogy további szerotonint szintetizáljanak, mely aktivációjukhoz és következményes aggregációjukhoz szükséges, ezért a reuptake SSRI-okkal történő gátlása kimeríti az intracelluláris tartalékokat a hemosztázis előrehaladtával. A vérzéses komplikációk relatív kockázata arányosnak tűnik a szerotonin reuptake gátlás mértékével. Az olyan szerek, mint a clomipramin, fluoxetin, sertralin és paroxetin hatásosabb szerotonintranszporter-blokádokat képesek létrehozni, ezért növelik a vérzésveszélyt. Megfigyeléses vizsgálatok a vérvesztés kockázatának növekedését mutatták számos elrendezésben. Egy retrospektív adatbáziselemzés szerint az SSRI-kezelt betegekben fokozott gasztrointesztinális vérzésveszély mutatkozott, mely kapcsolat korra, nemre és más gyógyszerek (aszpirin, NSAID) feltételezett additív, ha nem is szinergista, hatására illesztve is igaznak bizonyult. Az Egyesült Államokban végzett nagy kohorsz vizsgálat szerint mind a szelektív, mind a non-szelektív szerotonin antagonisták felelősek a posztoperatív hemorrágia kialakulásáért is. De az SSRI-okkal összefüggésbe hozható megnövekedett intracerebrális hemorrágiáról, iszkémiás stroke-ot követő vérzésről, spontán epidurális hematómáról, légúti vérzésről és retrobulbáris hemorrágiáról is beszámoltak.

A jelenlegi adatok az SSRI-ok és a perioperatív vérzés és más káros kimenetel megnövekedett kockázatát támasztják alá, bár fontos megemlíteni, hogy az SSRI-t szedő betegek hajlamosabbak az olyan állapotokra, melyek a műtéti kockázatra önmagukban hatással van-

nak, így pl. obesek, kardiovaszkuláris vagy krónikus pulmonális betegségben, hipotireózisban szenvednek. Egy retrospektív analízis nem-kardiális műtéten átesett, SSRI-t (és SNRI-t) szedő betegeket vizsgálva azt találta, hogy ezen betegek között nagyobb eséllyel kerül sor kórházon belüli halálózásra, vérzésre és 30 napon belüli újrafelvételre. A perioperatív időszakban tovább folytatott SSRI-kezelés is növelte a vérzés kockázatát, a transzfúzió szükségességét és a 30 napon belüli újbóli kórházi felvétel gyakoriságát. A magasabb perioperatív kockázattal rendelkező egyének esetében ezek a kockázatok szignifikánsabbnak tűnnek. A regionális blokádnak kérdése is aggodalomra ad okot, mely alkalmazott és hatékony módszer az anesztéziában és analgéziában, azonban zavart koaguláció esetén relatíve kontraindikált: a fluoxetint felelősnek találták egy epidurális műtét utáni hematoma kialakulásáért, míg az NSAID-ok biztonságosnak bizonyultak. Ezen szerek együttes alkalmazását követően megnövekedett gasztrointesztinális vérzési arányokat tapasztaltak és jegyezték le, figyelmen kívül hagyva az NSAID-ok gasztrointesztinális mukózára kifejtett közvetlen hatását. Egy napjainkban Auerbach és kollégái által végzett tanulmány nem talált említésre érdemes interakciót az SSRI-ok NSAID-okkal vagy más antikoagulánsokkal való kombinációja esetén.

Az említett aggodalmak ellenére, az SSRI-ok számos jelentős lehetséges előnnyel is rendelkeznek a preoperatív időszakot tekintve: hatékonyak a depresszió kezelésében, mely jelentősen lerövidítheti a felépülési időt; elhagyásuk növeli a perioperatív zavartságot és szerepet kaphatnak a delírium terápiajában is, mely önmaga hozzájárul a posztoperatív morbiditáshoz. Ezen medikációk standard indikációs területei viszonylag merevek, ennél fogva az uniformizáló megközelítés nem lehet segítségünkre. Az összegyűlt klinikai bizonyítékok, biológiai megalapozottságra épülve, az SSRI-ok statisztikailag szignifikáns hatását támasztják alá a vérzési kockázat vonatkozásában. A korai eredmények megerősítésére, további vizsgálatokra lenne szükség. Azonban ahhoz, hogy pontosan megértsük az eredményeket, a kezelés diszkontinuáció vs. kontinuuáció kérdését, valamint a szekunder prevencióként alkalmazott egyéb szereket önmagában és kombinációban is vizsgálni kellene a kimenetel tekintetében.

FARKAS ZSUZSANNA

Antidepresszívumok alkalmazása és a stroke ismételt kialakulásának kockázata: nemzeti reprezentatív kohorsz vizsgálat

Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study; Hsiao-Ting Juang, Pei-Chun Chen, Kuo-Liong Chien; BMC Neurology. 2015;15(86).

A stroke világszerte a felnőttkori rokkantság és halálozás egyik vezető oka, mely óriási szociális és gazdasági teherrel jár együtt. Néhány korábbi vizsgálat megerősítette, hogy az antidepresszívumok alkalmazása csökkenti a post-stroke depresszió kialakulásának valószínűségét, egyúttal elősegíti a funkcionális felépülést, ugyanakkor gyakoribbá váló mellékhatásokról is beszámoltak. Az antidepresszívumok a szerotonin-koncentráció megnövelésével lokális vazokonstrikciót okoznak, mely növelheti az iszkémiás stroke kialakulásának valószínűségét. Ezzel szemben arra is vannak bizonyítékok, hogy a trombocitaaggregáció csökkentésével hozzájárulhatnak az iszkémiás események megelőzéséhez. Az antidepresszívumhasználat és a stroke ismételt kialakulása közötti esetleges összefüggésről azonban eddig meglehetősen kevés információ állt rendelkezésre, a korábban végzett ezzel kapcsolatos vizsgálatok többnyire nem meggyőző eredménnyel zárultak.

Jelen vizsgálathoz a 2000 és 2009 között stroke miatt először hospitalizált, a tajvani Nemzeti Egészségbiztosítás adatbázisában szereplő 20 éves vagy annál idősebb betegek kerültek kiválasztásra (n=16770). A követés során minden beteg esetében feljegyzésre került az esetlegesen megjelenő depressziós epizód, valamint a felírt antidepresszívum típusa (TCA, SSRI, MAOI, egyéb) és dózisa. A pszicholeptikum és antidepresszívum kombinációt szedők csoportját a vizsgálatból kizárták. A betegek követése az újabb stroke miatti kórházi kezelés időpontjáig vagy a vizsgálat lezárásáig (2010. december 31.) történt.

A vizsgálati kritériumoknak megfelelő 16 770 beteg átlagéletkora 67,3 év volt. A követési időszak során 28%-uk (n=4695) szedett valamilyen antidepresszívumot, leggyakrabban TCA-t (n=1814), az SSRI-t (n=661) és MAOI-t (n=95) szedők aránya kevesebb volt. Antidepresszívumterápiát hangulatzavaron kívül különböző szorongásos zavarok, krónikus fájdalom és alvászavarok kezelése miatt is indítottak. A kiértékelés során a kapott eredmény alapján

az antidepresszívumok alkalmazása szignifikánsan megnövelte a stroke ismételt bekövetkezéének valószínűségét, az adatokat a lehetséges befolyásoló tényezőkre korrigálva a kockázati arány (HR) 1,42 volt. Az összefüggés iszkémiás stroke esetén erősebbnek bizonyult mint hemorrágiás stroke esetén. Az egyes antidepresszívumtípusok közül az SSRI használat növelte legkevésbé (HR 1,31), míg a többféle típus együttes alkalmazása növelte leginkább (HR 1,84) az újabb stroke kialakulásának esélyét. A kockázatot az alkalmazott gyógyszer dózisa számottevően nem befolyásolta. Azon betegek esetében, akik már korábban is részesültek antidepresszívumterápiában, az ismételt stroke kialakulásának kockázata kisebb volt (HR 1,23), mint az új használók (HR 1,57) körében, mely talán a mellékhatásokra érzékenyebb betegek korábbi lemorzsolódásával magyarázható leginkább. A vizsgálati adatokból kitűnik, hogy az antidepresszívumot szedő diabéteszes betegek kockázata az újabb stroke-ra még magasabb (HR 1,70), mely összefüggésben állhat a hiányos compliance következtében kialakuló szövődményekkel. Más betegségekkel kapcsolatban hasonló eltérést nem találtak. Az antidepresszívumterápia mellett alkalmazott más típusú gyógyszereknek nem volt jelentős kockázatonövelő hatásuk, beleértve az antipszichikumokat is.

A cikk írói a vizsgálat erősségét a nagyszámú beteg követése mellett abban látják, hogy a felírt gyógyszer típusát, dózist, alkalmazásának időtartamát egyaránt magában foglaló, részletes információkat is figyelembe vettek a kiértékelés során. Ugyanakkor limitáló tényezőként említik, hogy stroke-kal kapcsolatos információk az 1996 előtti időszakról nem álltak rendelkezésre, ezért előfordulhatott, hogy nem kizárólag első stroke-on átesett betegek kerültek a vizsgálatba. Emellett a stroke diagnózisok és a gyógyszer felírásokat tartalmazó adatbázis esetleges pontatlansága befolyásolhatta az eredményt, éppúgy, mint az antidepresszívumok alkalmazásával kapcsolatos compliance információk hiánya. Ezen kívül az életmódbeli tényezőkkel és a stroke súlyosságával kapcsolatos adatok sem voltak hozzáférhetőek a vizsgálatot végzők számára. A kapott eredmények okozati összefüggések levonására nem alkalmasak, felvetik azonban további vizsgálatok elvégzésének szükségességét az eddig rendelkezésre álló információk tisztázása érdekében.

MÓRA BALÁZS