

Kommentár “Az anxiolitikumok és az altatók hatása a halálózásra” cikkhez

(Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study, *BMJ* 2014;348:g1996 doi: 10.1136/bmj.g1996)

Dr. Ágoston Gabriella

Pszichiáter, klinikai farmakológus

A *British Medical Journal* 2014.március 19-i számában Scott Weich és munkatársai tollából jelent meg egy közlemény a benzodiazepinek és altatók esetleges halálózásra gyakorolt hatásáról, egy retrospektív kohorsz vizsgálat adatainak elemzése alapján. A vizsgálat számos metodológiai problémát vet fel, melyek jelentősen torzíthatják a kapott eredményeket. Ez, bár a cikk tudományos értékét erősen megkérdőjelezi, még nem indított volna kommentár írására. Azonban az a tény, hogy a megjelenés óta eltelt hónapban számos szemlész, főként internetes portál evidencia szintű, majd hogyanem szakmai ajánlás súlyú tényként referálja, már hozzászólásra késztetett. Az angol nyelvű (medscape) recenziókkal ellentétben a lefordított, ámde csak az eredeti cikk önkényesen kiemelt sorait tartalmazó magyar változatok (otszonline, pharmaonline) téves vagy nem kellően megalapozott információkat közvetítenek, főként - a pszichiátriai terápiákban egyébként is gyakran bizonytalan- házi orvosok számára.

Kommentáromban szeretném a szemlézett cikkben ismertetett vizsgálattal kapcsolatos aggályokat megosztani és ezáltal az evidencia szintűnek aposztrofált eredmények tényszerű megítélését lehetővé tenni a cikket elolvasók számára.

A vizsgálat rövid ismertetése

Weich és munkatársai azt a kiinduló hipotézist kívánták megerősíteni, mely szerint a benzodiazepinek és az ún. Z-szerek fokozzák a mortalitási rizikót. A vizsgálat egy retrospektív követéses adatfeldolgozáson alapult. Anglia lakosságának 8,3 %-át reprezentáló, 273 házi orvosi praxis anonim módon összesített beteg-adatbázisából (General Practice Research Database) nyertek információkat a benzodiazepineket, Z-szereket és egyéb altatószereket hozamosabban szedő betegekről. A vizsgálati periódus 1998-tól 2011-ig tartott, átlagosan 7,6 év követési idővel. A vizsgálatba azoknak a 16 év feletti betegeknek az adatai kerültek be, akik számára 1998-tól 2001-ig első alkalommal került felírásra bármelyik korábban felsorolt szer. Nem kerültek beválasztásra azok, akik nem vagy csak egy alkalommal váltották ki a felírt receptet. A beválasztott pszichotróp szert szedők (N= 34727) mellé kontrollcsoportnak praxisonként nemben és korban megfelelő személyeket (N=69418) választottak, olyan személyek adatait, akik a szert szedők első felírásával ugyanazon időszakban jelentek meg orvosuknál. A követés végét az esetleges elhalálózás, praxisból való kilépés vagy a záró, 2011-es dátum jelentette.

Eredményeik szerint a gyógyszereket szedők mortalitásának átlagos kockázata kb. kétszeres volt (hazárd arány: 2,08) a kontrollcsoportéhoz képest és a szedett dózis nagyságával lineáris összefüggést mutatott. Ezek az összefüggések az egy évnél rövidebb ideig és az egy évnél huzamosabb ideig szedőkre is érvényesek voltak.

Problémák a vizsgálattal és annak eredményeivel

Bár a vizsgálat nagy esetszámú adatbázis elemzésén alapul, eredményei megkérdőjelezhetők. Ennek fő oka a kontrollcsoport kialakítása. A szerzők – egy rövid mellékmondatban- elismerik, hogy a kontrollcsoport betegek kevésbé súlyos betegek voltak, alapdiagnózisuk, komorbiditási

állapotuk alapján. A tényyszerűség kedvéért a szomatikus komorbiditások adatait átemeltem az eredeti cikkből (lásd 1. táblázat)

A táblázat adataiból levonható következtetések a beválasztott betegekre vonatkozóan:

1. A benzot, Z szert vagy altatót szedők szorongásos zavarban, alvás zavarban vagy egyéb pszichiátriai betegségben szenvedtek. A százalékos megoszlás szerint a betegek harmadának legalább két pszichiátriai diagnózisa is volt.
2. A vizsgált szert szedők között 4x (!) nagyobb volt a szorongásos zavarban szenvedők, szintén 4x nagyobb az alvászavarban szenvedők száma, és legalább 2x több egyéb pszichiátriai diagnózis fordult elő a kontrollcsoporthoz viszonyítva.
3. A szomatikus diagnózisokat tekintve a vizsgált szereket szedők általában másfélszer nagyobb arányban szenvedtek arthritiszben, váz-izom betegségekben, asztmában, daganatos betegségben, krónikus obstruktív légúti betegségben, gasztrointesztinális betegségben, stroke utáni állapotban. Bizonyos állapotok ennél az aránynál még gyakrabban fordultak elő: legalább kétszer több dohányos, epilepsziás beteg volt a vizsgált szereket szedők körében. Ha megnézzük a diabétesz, hipertónia, ISZB arányát, itt is a vizsgált szert szedők csoportja "vezet" a kontrollokhoz képest.
4. A fenti 3 megállapításból következik, hogy a vizsgált szert szedők általában szorongásos zavarban vagy egyéb pszichiátriai zavarban szenvedtek, jelentős hányaduknál ez alvászavarral is kombinálódott. Ezen felül 1-2 szomatikus komorbiditás is jelen volt. (Ami az 55-65 éves korosztály körében nem is meglepő). A vizsgált szert szedők tehát multimorbid 55 év feletti betegek voltak.

A vizsgálati szereket szedők szorongásos zavarban vagy egyéb pszichiátriai zavarban (feltételezhetjük, hogy depresszióban is) szenvedtek. Több, mint 10 éve elfogadott tény a belgyógyászok és kardiológusok körében, hogy a szorongás és ezáltal a szorongásos zavarok is önálló kardiovaszkuláris rizikót jelentenek (*Player et Peterson, 2011, Das et O'Keefe, 2011*). Több vizsgálat igazolta, hogy a major depresszió szintén rizikófaktort jelent, 1.5-2-é-re növeli a szív-érrendszer eredetű halálozás kockázatát. A rizikó mértéke a depresszió súlyosságával lineárisan emelkedik (*Penninx és mtsai, 2001, Glassman, 2007*). A magasabb rizikó nem csak a kezeletlen esetekre vonatkozik, hanem a megfelelően kezelt (antidepresszívum!) depressziós betegek komorbid állapotaira is figyelniük kell (*Salaycik és mtsai, 2007*). Tudjuk továbbá, hogy a szomatikus betegségekkel társult szorongás illetve depresszió súlyosabb, nehezebben kezelhető, a compliance alacsonyabb, a terápiás kimenetel rosszabb (*Roy-Byrne és mtsai, 2008, Roose és mtsai, 2001*). A vizsgált szert szedők mortalitási rizikója a kontrollcsoporthoz képest tehát *az alapbetegsükből kifolyóan is emelkedhetett másfél-kétszeresére!* Elengedhetetlen lenne tehát a diagnózisok szerint megfeleltett kontrollcsoport kialakítása a statisztikai hibák elkerülése érdekében.

A szerzők az eredmények taglalásán túl a vizsgálat esetleges hibájaként megemlítik, hogy nem azonos indikációs csoportokat hasonlítottak össze. Valóban, az ízületi fájdalom miatti alvászavar mortalitási rizikója összehasonlítható a súlyos szomatikus komorbiditással járó depresszió mortalitási rizikójával? Hasonló vizsgálati elrendezéssel a C vitamin szedéséről is igazolható lenne, hogy a C vitamint szedők körében magasabb a mortalitási rizikó...

A szerzők is megemlítik, hogy előfordulhat, hogy nem a vizsgált szerek szedése, hanem az alapbetegség -amire a szereket indikálták- önmagában emeli a mortalitási rizikót. A vizsgálati elrendezést mégsem alakították úgy, hogy "tisztá", összehasonlítható betegcsoportokat alakítsanak ki. Ilyen országos, recept felírásokról minden információt tartalmazó adatbázisból nem tudtak volna diagnózisra, szomatikus komorbiditásra homogén betegcsoportokat képezni?

Úgy talán valóban értékelhető eredményt kaptunk volna ebből az egyébként igen értékes adatmennyiségből. Nem vizsgálták (erre tényleg nem állt rendelkezésre adat) a szocioökonómiai státuszt sem, hiszen ez is önmagában befolyásolni tudja a halálozási arányokat. Gondoljunk bele kelet és nyugat Magyarország eltérő mortalitási mutatóiba vagy akár az 55 év feletti orvosok emelkedett halálozási rátájára az átlagpopuláció ellenében...

A kontrollcsoporttal kapcsolatos problémán túl érdemes azt is figyelembe venni, hogy a vizsgálatban a mortalitási rizikót emelni látszó gyógyszer csoportok milyen készítményeket tartalmaztak. Az adatok szerint a betegek nagy része (kb 70 %-a) kispotenciálú benzodiazepint (diazepam, temazepam, chlórdiazepoxid, nitrazepam), a betegek harmada Z szereket (zaleplon, zolpidem, zopiclone), 21 %-a pedig egyéb szereket (pl. promethazin, hidroxizin) szedett. Nagypotenciálú benzodiazepin családba tartozó alprazolamot a betegek 0,05 %-a, clonazepamot a betegek 2,31 %-a, lorazepamot a betegek 4,24 %-a kapott, mindösszesen csupán 6,7 %-uk. Nem hagyható figyelmen kívül, hogy a vizsgálat bevásárlási periódusával (1998-2001) egyidőben készült Pszichiátria magyar kézikönyve a Szorongásoldók fejezetben a nagy potenciálú szereket javasolja a tartós benzodiazepin terápia folytatására, a harmadik csoportba tartozó egyéb szerek nagy részét a szorongásoldásra egyáltalán nem javasolt szerek közé sorolja (Ágoston, 2001). Az azóta készült pszichiátriai irányelvek, protokollok egyértelműen a nagypotenciálú szerek használatát fogadják el a szorongásos zavarok és a major depresszió (adjuváns) terápiájában. Tehát a vizsgált szereket szedő betegcsoport súlyosabb betegség állapotokra nem kifejezetten adekvát terápiát kapott. Vajon a mortalitási adatok így is értelmezhetők?

Véleményem szerint tehát két következtetés vonható le a cikk által ismertetett adatokból:

1. Újabb alátámasztást nyert, hogy a szorongás és egyéb pszichiátriai betegségek emelik a mortalitási rizikót, ráadásul a szorongás/depresszió súlyosságával arányosan.
2. A kispotenciálú benzodiazepinek és egyéb szerek még mindig túlzottan nagy mennyiségben kerülnek felírásra a házi orvosi praxisokban (Angliában). Itt az ideje a nagypotenciálú benzodiazepinek rendelésének!

A benzodiazepinek a leggyakrabban rendelt gyógyszerek közé tartoznak világszerte. Lehetséges, hogy a nem megfelelő indikációban, nem megfelelő adagban, nem megfelelő ideig alkalmazott benzodiazepin terápiának veszélyei is lehetnek. De a szakma szabályai szerint alkalmazva betegek millióit mentik meg a stroke-tól, kardiális történésektől, epilepsziától, öngyilkosságtól. Betegek millióinál csökkentik a lelki kínokat szorongásos zavarok, major depresszió, de akár daganatos betegségek esetén.

Végezetül a vizsgálat eredményeiről Varró Vince szegedi belgyógyász professzor mondása jutott eszembe: „A gyakori betegségek gyakoriak, a ritkák pedig ritkák”. Nos, most erre a mintára megalkottuk a „Súlyos állapotok súlyosak, az enyhék pedig enyhék” mondást...

Irodalom

Ágoston G: Szorongásoldók In: Pszichiátria magyar kézikönyve. Szerk. Füredi J, Németh A, Tariska P. Medicina, 2001.

Das S et O'Keefe HJ: Behavioral Cardiology: Recognizing and Addressing the Profound Impact of Psychosocial Stress on Cardiovascular Health. *Curr Atheroscler Rep*, 8(2):111-118, 2006.

Glassman AH: Depression and Cardiovascular Comorbidity. *Dialogue Clin Neurosci* 9(1):9-17; 2007.

Penninx B et al: Depression and Cardiac Mortality: Results from a Community-based Longitudinal Study. *Arch Gen Psych* 58:221-227;2001.

Player MS, Peterson LE: Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med*, 41(4):365-77;2011.

Roose SP, Glassman AH, Seidman SN: Relationship Between Depression and Other Medical Illnesses. *JAMA* 286:1687-1690; 2001.

Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC et al: Anxiety Disorders and Comorbid Medical Illness. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(3):208-25;2008.

Salacyk KJ et al: Depressive Symptoms and Risk of Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 38(1):1-3; 2007.

1. Táblázat A vizsgálatban résztvevők jellemzői

	Vizsgálati szereket szedők (%-os megoszlás)	Nem szedők (%-os megoszlás)
Női nem	59,0	59,0
Dohányzók	25,3	15
Artritisz	25,5	20,3
Muszkuloszkeletális zavarok	29,8	17,6
Asztma	17,3	11,2
Daganatos betegségek	23,7	17,9
Krónikus obstruktív légúti betegségek	15,3	9,9
Gasztrointesztinális betegségek	3,8	2,2
ISZB	23,1	18,1
Diabétesz	13,8	11,7
Epilepszia	5,1	2,0
Hipertónia	29,2	27,3
Stroke	10,4	7,3
Alvászavar	28,1	5,8
Szorongásos zavar	44,1	11,3
Egyéb pszichiátriai betegség	56,9	21,7