

Szegedi Tudományegyetem
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

**Antidepresszánsok felhasználásának elemzése és
depressziós betegek életminőségének vizsgálata
Magyarországon**

Ph.D. értekezés tézisei

Viola Réka

**Témavezető:
Dr. Soós Gyöngyvér**

Szeged

2008

BEVEZETÉS

A depresszió mind prevalenciáját, mind következményeit tekintve joggal sorolható a kiemelt népegészségügyi jelentőségű betegségek sorába. Magyarországon élettartam-prevalenciája 24% (*Szádóczy és mtsai.*). Fontos háttértényezője a magasabb morbiditási arányok megjelenésének és a különböző önkárosító magatartásformák (különösképpen a szuicidum) kialakításának. A depresszió tüneteinek kihatásai – az egyénre mért szenvedésen túl- súlyos társadalmi és gazdasági következményekkel bírnak. A WHO előrejelzése szerint (*Global Burden of Disease vizsgálat*) 2020-ra a depresszió a szív és érrendszeri betegségek után a második leggyakoribb munkaképesség-csökkenést okozó megbetegedés lesz. Gyógyításának alapját a pszichoterápia mellett az egyre bővülő választékkal bíró farmakoterápia jelenti.

Az utóbbi időben élénk szakmai figyelem kíséri az antidepresszánsok nemzetközi fogyasztásának rendkívül gyorsan növekvő mértékét és ennek lehetséges hatását az egyes országok szuicid rátáiban bekövetkező változásokra.

A különböző egészségügyi tevékenységek értékelésében napjainkban egyre nagyobb szerepet kapnak a beteg szubjektív tapasztalatait, a betegség megélését tükröző adatok, az életminőségre (QoL) vonatkozó standardizált mérési módszerekkel nyert információk. Különösen igaz ez krónikus betegségekben -mint például depresszió-, amelyek bizonyítottan jelentős életminőség-csökkenést okoznak.

CÉLKITŰZÉSEK

- ❖ Magyarországi antidepresszáns felhasználás mennyiségi és minőségi változásainak (1993-2006) elemzése trendanalízis segítségével.
- ❖ Antidepresszáns felhasználás regionális különbségeinek kimutatása illetve a gyógyszerfelhasználás és szuicid ráta közötti kapcsolat vizsgálata.
- ❖ Vezető pszichiátriai intézmények (négy Egyetemi Centrum Pszichiátriai Klinikája) antidepresszáns felhasználásának összehasonítása, valamint annak vizsgálata, hogy gyógyszerfelhasználásuk szerkezete mennyire tükröződik az érintett megyék antidepresszáns fogyasztásának mintázatában.
- ❖ Betegszintű gyógyszerfelhasználás elemzés: a halmazott gyógyszeresedés (polypharmacia) vizsgálata pszichiátriai betegek körében.
- ❖ Depressziós betegek életminőségének mérésére alkalmas, nemzetközileg elfogadott és széles körben alkalmazott betegség-specifikus életminőség kérdőív magyar nyelvű

hozzáférhetőségének megteremtése, amely szakmailag megfelel az életminőség mércékkel szemben támasztott alapvető kritériumoknak (validitás, interpretálhatóság, megbízhatóság, megfelelő érzékenység).

- ❖ Az adaptált életminőség kérdőív pszichometriai tulajdonságainak és klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata.

MÓDSZEREK

Gyógyszerutilizációs vizsgálat módszere

Az országos/regionális gyógyszerutilizációs adatok (1993-2006) a nemzetközileg elfogadott WHO ATC/DDD metodikának megfelelően DDD/1000 nap/fő egységben, a kórházi adatok DDD/100 ápolási napban kerültek megadásra. Az egyes hatóanyagok felhasználásának mennyiségi alakulását lineáris regresszió alapuló trendszámítással jeleztem. Az antidepresszánsokat az ATC rendszer N06A terápiás alcsoportja tartalmazza. Az elemzésben felhasznált országos és megyei adatok forrása az IMS PharmMIS volt. A pszichiátriai klinikák antidepresszáns felhasználásra vonatkozó adatok az egyetemi centrumok egyetemi gyógyszerárainak gyógyszernyilvántartó rendszeréből származtak.

Az antidepresszáns felhasználás és szuicid ráta kapcsolatának statisztikai vizsgálata Pearson-féle korrelációs együttható segítségével történt, melyet Kolmogorov-Szmirnov teszt előzött meg. Ugyanezen statisztikai módszer alkalmazásával vizsgáltam továbbá a pszichiátriai ellátás egyes indikátorai (pszichiátriai gondozók száma, betegforgalma, újonnan diagnosztizált betegek száma, kórházba utaltak száma) valamint gazdasági faktorok (munkanélküliségi ráta, 1 főre jutó GDP) összefüggését az antidepresszáns felhasználással és a szuicid rátával megyei adatok szintjén.

Halmazott gyógyszeresedés pszichiátriai betegek körében

A betegszintű gyógyszerfelhasználás elemzés során az SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinikán 2001-ben kezelt betegek ($n = 983$) adatai kerültek feldolgozásra. Az adatok a klinikán működő MedSolution/400 betegnyilvántartó rendszerből és a klinikai gyógyszerár DDS gyógyszernyilvántartó rendszeréből származtak. A nemzetközileg elfogadott definíció alapján halmazott gyógyszeresedőnek az 5 vagy annál több gyógyszert egyidejűleg, krónikusan szedő beteget tekintettem. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek növekvő száma és a szedett pszichiátriai gyógyszerek számának átlaga közötti kapcsolatot lineáris regresszióval

vizsgáltam. A halmozott gyógyszeresedés predisponáló tényezőinek vizsgálata logisztikus regresszióval történt.

Életminőség vizsgálat módszere

A Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ún. szükséglet alapú („need-based”) modell alapján kifejlesztett (*Hunt, McKenna, 1992*), nemzetközileg leggyakrabban alkalmazott depresszió-specifikus életminőség mérce.

I. QLDS magyar nyelvű adaptációja

A magyar nyelvű adaptáció az alábbi három fázisból állt:

- ❖ Kérdőív fordítása, nyelvi validálása
- ❖ Próbainterjúk készítése (field-test interview)
- ❖ Kérdőív pszichometriai tesztelése (postal survey módszerrel)

Kérdőív fordítása, nyelvi validálás

A kérdőív fordítása az ún. „kettős (dual) módszer” alkalmazásával történt. Az elsődleges cél nem a szemantikai értelemben vett tökéletesség, hanem az állítások szándékolt jelentéshez való maximális közelítése volt. A kétnyelvű panel (5 fő) feladata a kérdőív első verziójának megalkotása, majd a laikus panel (7 fő) feladata a kérdőív finomítása, a kétnyelvű panel által meghagyott kétséges állításokra adott javaslatok közötti döntés volt.

Próbainterjúk (field-test interview)

Ebben a vizsgálati fázisban 25, az SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinikán depresszió diagnózisával (BNO10: F30-F39) kezelt fekvőbeteg vett részt. A próbainterjúk célja annak vizsgálata volt, hogy a kérdőív alaki, illetve nyelvi szempontból megfelelő-e, alkalmas-e arra, hogy a betegek önállóan töltsék ki, továbbá érthetőek-e a betegek számára is az egyes állítások.

Kérdőív pszichometriai tesztelése

Ebben a fázisban a kérdőív megbízhatósága, szakmai, ill. diszkriminatív validitása került meghatározásra postal survey módszerrel. A kérdőívet az SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika, illetve Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika ambulanciáján depresszió diagnózisával kezelt betegek két különböző időpontban (2 hét különbséggel) töltötték ki. 50 komplett kérdőívsomag került végső feldolgozásra, amelyet a betegek mindkét alkalommal értékelhetően töltöttek ki.

1. Megbízhatóság (reliability) vizsgálata

A QLDS megbízhatóságának vizsgálata a stabilitás (test-retest reliability) illetve homogenitás (internal consistency) meghatározásával történt. A stabilitás a mérés megismételhetőségét, az eredmények reprodukálhatóságát jelenti egy adott időintervallumon belül. Az értékét Spearman-féle rangkorrelációs koefficienssel fejeztem ki.

Az életminőség kérdőívek esetében egy skálán belüli kérdések homogenitása arra vonatkozik, hogy ezek a kérdések mennyire mérik ugyanazt a tulajdonságot. A belső konzisztencia vizsgálatánál meghatároztam, hogy egy adott tétel, hogyan korrelál a skála egészével. Kifejezése a Cronbach-alpha érték meghatározásával történt.

2. Szakmai validitás (construct validity) vizsgálata

A szakmai validitás mérése során az ún. konvergencia illetve divergencia validitást határoztam meg más, már validált mércékhez (NHP -Nottingham Health Profile-, BDI –Beck Depression Inventory-) viszonyítva. Felállított nullhipotézisem az volt, hogy a QLDS index magas korrelációt mutat (konvergens) az NHP érzelmi reakciót és a szociális elszigeteltséget kifejező profiljaival, azonban a fájdalom és fizikai mobilitás dimenzióival a korreláció kisebb mértékű (divergens). A korrelációt Spearman-féle rangkorrelációs együtthatóval fejeztem ki. Vizsgáltam továbbá a QLDS index korrelációját a Beck-skálán kapott értékkel mindkét időpontban.

3. Diszkriminatív validitás vizsgálata

E vizsgálati fázis arra keresett választ, hogy a QLDS különbséget tud-e tenni a különböző depresszió-súlyosságú betegcsoportok között (discriminative validity). A csoportok képzése egyrészt a demográfiai kérdőív depresszió súlyosságára vonatkozó önértékelő kérdések alapján (enyhe, mérsékelt, súlyos), másrészt a Beck-skálán kapott értékek (normál, enyhe, közepes, súlyos) alapján, harmadrészt a BNO-10 diagnózisok (depressziós fázis, remisszió) alapján történt. Az értékeléshez nem-paraméteres próbát (Mann-Whitney ill. Kruskal-Wallis teszt) alkalmaztam.

II. QLDS klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata

Az adaptációt és a magyar nyelvű QLDS pszichometriai tulajdonságainak meghatározását követte a kérdőív további vizsgálata elsősorban a klinikai alkalmazhatóság szempontjából, különös tekintettel a pszichiáter által megítélt objektív depresszió súlyosság és tünettan (Hamilton Depression Rating Scale -HAM-D- ill. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale –MADRS-) illetve a beteg által jelzett szubjektív életminőség közötti korrelációra. A

kérdőívek két időpontban, 4-5 hét különbséggel kerültek felvételre. 48 beteg adata került végső feldolgozásra.

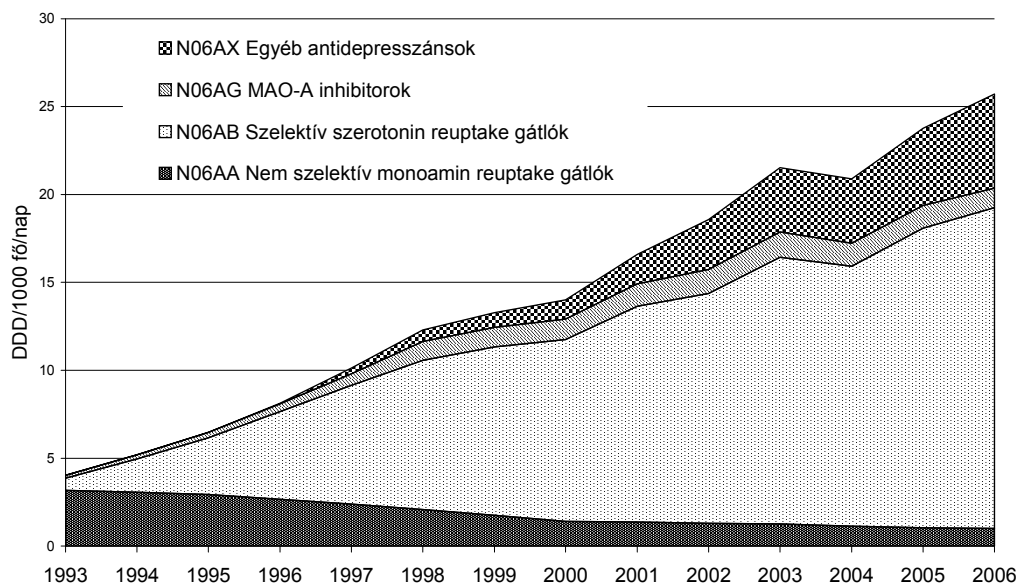
Statisztika

Az adatok értékelése SPSS (13.0.) statisztikai programcsomaggal történt. Valamennyi statisztikai próba eredményét $p < 0,05$ esetén tekintetem statisztikailag szignifikánsnak, kivéve a többszörös korrelációs vizsgálatokat, ahol a statisztikai szignifikancia szintje $p < 0,01$ volt.

EREDMÉNYEK

Gyógyszerutilizációs vizsgálat

A hazai antidepresszáns felhasználás a vizsgált 14 éves periódusban jelentős emelkedést mutatott. A fogyasztás az 1993-as év 4,03 DDD/1000 fő/nap értékről 2006-ben 25,70 DDD/1000 fő/napra nőtt, mely több mint hatszoros növekedést jelent a báziséhoz viszonyítva (1. ábra).



1. ábra: Antidepresszáns felhasználás Magyarországon, 1994-2006

A vizsgált időszakban nemcsak a felhasználás összmenyiségének jelentős változása, hanem szerkezetének átrendeződése is megfigyelhető, mely elsősorban a szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI) magyarországi piacra kerülésével magyarázható.

A depresszió kezelésében klasszikusnak számító triciklikus antidepresszánsok (N06AA) alkalmazása fokozatosan háttérbe került. Felhasználásuk közel harmadára csökkent (3,17 vs 1,01 DDD/1000 fő/nap). Amíg a vizsgált időszak elején a teljes antidepresszáns fogyasztás 78,66%-át a TCA-k tették ki, ez 2006-ben már csak 3,92% volt. A trendanalízis eredményei egyedül a clomipramin esetében jeleztek emelkedő tendenciát (0,06 vs 0,445 DDD/1000 fő/nap).

Az antidepresszáns felhasználás szerkezetének átrendeződését elsősorban az SSRI-k bevezetése eredményezte. Felhasználásuk 1993-ban még csak 0,69 DDD/1000 fő/nap volt, azonban 2006-ben már elérte a 18,24 DDD/1000 fő/nap értéket. A csoporton belül a legdinamikusabb emelkedést a citalopram mutatta, 2006-ra felhasználása 5,75 DDD/1000 fő/napra nőtt, mely a teljes SSRI csoport felhasználásának 31,52%-át jelentette.

Magyarországon forgalomban levő MAO A-inhibitor egyedül a moclobemid. Felhasználását enyhe emelkedő trend jellemzi (0,17 vs 1,10 DDD/1000 fő/nap), mely százalékos megoszlása a teljes antidepresszáns felhasználást tekintve viszonylag állandó értéket mutatott ($5,9\% \pm 2,3$) a vizsgált időszak alatt.

N06AX csoport (ún. „egyéb antidepresszánsok”) esetében jelentősebb fogyás 1997-től tapasztalható. Ez akkor még lényegében csak a mianserin fogyasztását tükrözte. A mianserin felhasználása a 0,35 DDD/1000 fő/nap (1997) értékről 2001-ig 0,77 DDD/1000 fő/nap értékre emelkedett. 2006-ban az N06AX csoport felhasználása elérte az 5,35 DDD/1000 fő/nap értéket, ezen belül a leggyakrabban alkalmazott szer a mirtazapin (1,62 DDD/1000 fő/nap) volt, ezt követte a venlafaxin (1,51 DDD/1000 fő/nap), ill. a tianeptin (0,89 DDD/1000 fő/nap). A csoport egyéb képviselőinek -trazodon, reboxetin- felhasználása elenyészően alacsonynak mutatkozott. N06AX csoportba tartozó újabb típusú antidepresszánsok a TCA-k háttérbe szorulásával az SSRI-k mögött a második leggyakrabban alkalmazott szerekké váltak, 2006-ben a teljes antidepresszáns felhasználás 20,82%-át tették ki.

Valamennyi megye és a főváros antidepresszáns felhasználása az országos trendhez hasonló emelkedést mutatott az elmúlt 14 évben. A felhasználás szerkezete jól korrelál az országos adatokkal, azonban mértékét tekintve igen jelentős különbségek adódnak az egyes megyék között (*1. táblázat*). A felhasználás mennyisége szerinti toplistát mind a 14 évben Budapest, Békés-, Bács-Kiskun-, Csongrád megye vezeti. A legalacsonyabb fogyás általában Zala-, Szabolcs-Szatmár-Bereg-, Borsod-Abaúj-Zemplén megyében volt tapasztalható. Az egyes megyék földrajzi elhelyezkedése és antidepresszáns fogyasztás kapcsolatát tekintve a kép rendkívül heterogén.