A GYERMEK- ÉS ADOLESZCENSKORÚAK DEPRESSZIÓJÁVAL KAPCSOLATOS FARMAKOTERÁPIÁK ÁRNYOLDALA

SZENDI GÁBOR

AZ ANTIDEPRESSZÁNSOK RÖVID TÖRTÉNETE

Benedict Morel az 1850-es években, majd Karl Kahlbaum az 1860-as évektől datálható munkáiban leírta a schizofrénia, ill. a kedélybetegségek altípusait. Munkásságukból is merítve Emil Kraepelin írta le és osztályozta a ma szkizofréniának nevezett betegségcsoportot és a mániás depressziót. Munkái a 19. század vége felé váltak ismertté. Kraepelin mániás-depressziója és disztímiája a kor minden pszichiátere számára világosan egy biológiai betegség volt, amelyet apátia, a vitális energiák elapadása, a kedélyállapot ciklikus váltakozása, az alvás zavara, a gondolkodás retardáltsága és mindenféle testi panaszok jellemeztek. Adolf Meyer, az amerikai pszichiátria meghatározó alakja már az 1900 évektől bírálta Kraepelin felfogását, Meyer egy affektív spektrumról írt, amelybe a biológiai és a környezeti hatásokra kialakuló depressziók is beletartoznak. Ez utóbbit depressziós neurózisnak nevezték. Ez egybeesett az Amerikában bevezetett neuraszténiával. Ekkor még nem volt sejthető, hogy ez a spektrumfelfogás egyszer még a pszichiátria válságához vezethet. Kurt Schneider és mások fontosnak tartották elkülöníteni a depresszív pszichózist a neurotikus depressziótól. A depresszív pszichózis, vagy endogén depresszió 1900 és 1945 közt igen ritka betegségnek számított, egymillió emberre jutott 50 beteg, míg a neurotikus depressziót általában a boldogtalansággal és reménytelenséggel tartották rokon jelenségnek (Healy, 1997).

A gyógyszeripar a mentális állapotokra ható gyógyszerek keresése közben fedezte fel véletlen a klórpromazint (Hibernal), amely hatalmas karriert futott be a schizofrénia kezelésében, majd megint véletlenek sorozatán keresztül az első vegyületet, amely hatásosnak tűnt endogén depresszióban is. Ez volt az imipramin, az első triciklikus szer. A vegyületet előállító cég azonban évekig nem tett semmit, mert oly csekélynek látta a felvevő piacot, hogy nem látta értelmét a szabadalmaztatásnak és gyártásnak. Konkurens cégek azonban kifejlesztettek rokon vegyületeket, és a meyeri spektrum hipotézis alapján úgy vélték, ha a szer hatásos pszichotikus depresszióban, akkor hatásos kell legyen neurotikus depresszióban is. E ponton a biológiai és pszichoszociális alapon kialakuló depressziót egyre inkább csak súlyosságában kezdték megkülönböztetni, s minden tudományos bizonyíték nélkül feltételezték a közös biológiai bázist. Intenzív kísérletek kezdődtek annak vizsgálatára, hogyan is hatnak a triciklikus szerek. Versengő hipotézisek fogalmazódtak meg, a katekolamin hipotézis szerint a korai antidepresszív szerek a szerotonerg és a noradrenerg rendszer működését módosítják, a szerotonin elmélet szerint a fő támadási pont a szerotonerg rendszer (Healy, 1997). Bár az elméleteket sem akkor, sem máig nem bizonyították, a gyógyszeripar nekilátott olyan szerek gyártásához, amelyek szelektíven gátolják a szerotonin neuronokba történő visszavételét, s az így kifejlesztett szereket nevezték el szelektív szerotonin visszavétel gátlónak (SSRI).

Van Praag, aki Európában a biológiai pszichiátria első professzora lett, 2004-es nagy összefoglalójában (van Praag és mtsai, 2004) a szerotonin és a depresszió kapcsolatáról ezt írta: „*Hangsúlyozandó, hogy a szerotonin zavar nem a depresszió-nak, mint egésznek a jellemzője, hanem csupán csak egy depressziós alcsoportnak.*" Bánki (2001) a szerotonin-elméletről ezt írta: *„…az elméleti alapok szintén vitatottak és igazából máig bizonyítatlanok…*" Van Praag a noradrenalin szerepéről: „*A konklúzió csak az lehet, hogy a noradrenalin szerepe a depresszió kialakulásában nem világos*". Bánki: „*A depressziós betegek többségében nincs objektíven kimutatható noradrenalin-hiány…*", továbbá: „*Valószínűtlen …, hogy a depressziók összetett problematikája egyetlen neurotranszmitterre, neuropeptidre, vagy más hormonra volna visszavezethető*". A szerotoninhipotézis gyengéire utal, hogy olyan szerek is hatásosnak bizonyultak, amelyek nem emelték, hanem csökkentették a szerotoninszintet, mint pl. reserpin (Rausedyl). Mi több, az imipramin gátolja a reserpin hatását, tehát valóban két ellentétes hatású vegyületről van szó, hogyan lehet mindkettő antidepresszív hatású? Az imipraminról menetközben kiderült, hogy a szervezetben desipraminra (Desipramin) bomlik, amely gátolja a katekolaminoknak a visszavételét, de a szerotoninét nem! Végül állatkísérletekben tartósan adott imipramin hatására nem nőtt, hanem csökkent a katekolaminok szintje. Vagyis, a pszichiátriai tankönyvekben, vagy a közvéleménynek a médián keresztül sugalmazott „szerotonin-hipotézis" valójában csak egy igazolatlan és valószínűleg igazolhatatlan hipotézis (Szendi, 2005).

A DSM-IV-TR depresszió felfogásának belső ellentmondásai

Nyírő Gyula pszichiáter 1967-es „Pszichiátriá"-jában, a „kis-Nyírőben" mindössze kilenc oldalt szentel a psychosis maniaco-depressiva kórképnek. Ebben Szegedy (1967), a fejezet szerzője így ír: *„A valóban mániás-depressziós elmezavart azok a hangulatéletbeli zavarok teszik, amelyek bizonyíthatóan külső ok nélkül, valószínűen örökletes alapon, de mindenesetre familiárisan fordulnak elő, ritkábban az életben egyszer, gyakrabban periodikusan vagy cirkulárisan ismétlődve.…A megbetegedés keletkezésében az exogén tényezők szerepe elenyésző.…igen jó eredmények érhetők el Melipramin* [imipramin] *alkalmazásával*."

Kielholz (1968), a Baseli Egyetem professzora ott bábáskodott az antidepresszánsok születése és kipróbálása körül. 1968-ban magyarul is megjelent könyvében – *„A depressiók diagnósisa és therapiája a gyakorlatban*" – így írt: *„Neurotikus depresszióról szólunk, ha részben vagy teljesen elnyomott conflíktusok okozták a kóros psychés élmény-feldolgozási módot, amely időnként vagy tartósan depresszív színezetű* [kiemelés tőlem] *képpel jár.… A neurotikus depresszió kialakulását rendszerint a gyermekkorig visszanyúló híd-tünetek előzik meg…meg nem oldható élethelyzetek, a teljesítőképességet próbára tevő feladatok"* váltják ki. Kielholz szerint első lépésben el kell különíteni az endogén és a pszichogén depressziót, majd *„A pszichoreaktív depressziót keletkezésének megfelelően elsősorban psychésen kell kezelni*".

A hatvanas években tehát még élesen elkülönítették az endogén/biológiai depressziót a reaktív/neurotikus depressziótól. Az utóbbi évtizedekben rohamosan elterjedt kutatási és diagnosztikus rendszer, a DSM (Diagnostic and Statistical Manual) nozológiai rendszere több mint betegségosztályozó rendszer, a DSM egy betegségmodell, amely számos alapvető torzulást eredményezett a kutatásban és a klinikai gyakorlatban. A DSM betegségosztályozó rendszer alapvetően behaviourista szemléletű fenomenológiai nozológiát ad, vagyis adott betegséget a tünetek meghatározott csoportjával jellemez, kijelöli, hány tünetnek kell egy időben fennállania, milyen idői és intenzitásbeli kereteken belül. Az orvoslásban alaptézis, hogy hasonló vagy akár azonos tüneteket eltérő betegségek is okozhatnak, a differenciáldiagnózis etiológiai megközelítés alapján hozott hipotéziseken keresztül történik. A mentális betegségekben ugyanez a helyzet, a tünetek legkorrektebb elemzése sem vezet automatikusan helyes diagnózishoz, legalábbis etiológiai értelemben nem. A kutatásban kardinális problémákhoz vezet a DSM-rendszer alkalmazása, amelynek alapján homogénnek tekinthető betegcsoport valójában eltérő etiológiájú betegségekben szenvedő emberekből állhat. A DSM-rendszer komoly problémája, hogy hozzájárult ahhoz, amit az „életproblémák medikalizálásának" nevezhetnénk. Ez fakad a fenomenológiai szemléletből, amely az okokat nem firtatva csak a „végeredményre", a kialakult állapotra figyel. Ezért alakulhatott ki az a helyzet, hogy a major depresszió diagnosztikus kategóriájába bekerült az ún. atípusos depresszió, ami valójában feltehetőleg azonos a neurotikus depresszióval, és ennek komoly kihatása van mind a kutatásra, mind a klinikai gyakorlatra, nem beszélve a félrekezelt és félrevezetett milliókról, akikkel elhitetik, hogy „kémiai kiegyensúlyozatlanság"-ról van szó, s nem életnehézségekről, tartós rosszkedvről, deprimáltságról. A jelenleg érvényben lévő DSM-IV-TR alapvető problémája, hogy tüneti hasonlóság alapján, a soha nem igazolt „biokémiai egyensúlyzavart" tételezi fel igazolatlanul minden „depressziós" címkével ellátott betegnél.

Ennek kapcsán van Praag és mtsai (2004) ezt írták: *„Tünettanilag heterogén, nehéz mérni, diffúz, alig korrelál biológiai mutatókkal*" (248. oldal). Másutt: *„Hogyan lehet határt vonni a szomorúság és a depresszió, az aggodalmaskodás és a patológiás hangulatváltozás közt úgy, hogy annak alapján dönteni lehessen a terápiás beavatkozásról, meg lehessen jósolni a lefolyást és a végső kimenetet?"* Nagy probléma ez, írják a szerzők, mert a kevert betegcsoportokon igen kicsi az esély arra, hogy az antidepresszánsok hatékonyságát igazolni lehessen. Hasonlattal élnek: kicsi volna az esély a tuberkulózis okának kiderítésére, ha a vizsgálati csoportban tuberkulotikus és náthás betegek volnának összekeverve (4–5. oldal).

Az antidepresszánsok hatástani vizsgálata általában

Persze sokszor van az úgy, hogy hibás az elmélet, a gyógyszer mégis hat. Ez azonban sem a régi triciklikus, sem a modern SSRI-okra nem áll.

Wechsler és mtsai (1965) a korai antidepresszánsok hatásvizsgálatát elemezték. 103 publikációt tekintettek át, és a vizsgálatokban a gyógyszerek hatása a vizsgálati tervtől függött. A gyógyszerek sokkal hatásosabbak voltak akkor, amikor nem alkalmaztak placebokontroll-csoportot. Például az imipramin esetében 9 vizsgálatból mindössze egynél mutatott az aktív hatóanyag fölényt a placebóval szemben.

A placebokontroll a vizsgálatokban azért szükséges, mert csak így lehet elkülöníteni, a hatás mekkora része köszönhető az aktív hatóanyagnak, és mekkora részéért felelős pusztán a kezelésbevétellel és a tablettaszedéssel járó placebohatás. A gyógyszerhatást úgy kapják meg, hogy az aktív vegyületet szedő csoport átlagos javulásából levonják a placebót kapott csoport átlagos javulását.

Morris és Beck (1974) metaanalízisét, mely szerint a triciklikus antidepresszánsok hatásvizsgálatai 33%-ban negatív eredményt adnak. Ez az arány Rogers és Clay (1975) elemzésében már 64%, míg McNair (1974) a szubjektív kimenetel szempontjából a vizsgálatok 80%-át ítélte negatív eredményűnek. A Medical Research Council (1965) pedig egyenesen a placebóval azonos hatékonyságúnak találta a triciklikus antidepresszánsokat.

Az újabb antidepresszánsok esetén sem jobb az eredmény:

Greenberg és Fisher (1989) 16 jól kontrollált antidepresszáns hatásvizsgálat metaanalízisében azt találta, hogy az antidepresszáns a vizsgálatok 62%-ában nem volt hatékonyabb a placebónál. A metaanalízis szerint a gyógyszerhatás 21%-kal múlta felül a placebót.

Greenberg és Fisher (1997a) az antidepresszáns irodalom áttekintése nyomán arra a következtetésre jutott, hogy a hatásvizsgálatok 30–40%-a negatív eredménnyel végződik.

Kirsch és Sapirstein (1998) a legújabb SSRI-ok gyógyszergyárak által végzett vizsgálatainak elemzésében arra követ-

keztetett, hogy a vizsgálatokban az antidepresszánshatás 0,9 szinten korrelált a placebohatással, vagyis az antidepresszánshatás nem objektíve mérhető, hanem az adott vizsgálatban jelentkező placebohatás függőváltozója. (A korrelációs együttható 0, ha két független változóról van szó és 1, ha a két változó azonos hatást mér.) 100%-nak véve a gyógyszerhatást, a placebóval a javulás 75%-át el lehetett érni. Kirsch és Sapirstein azt a meglepő felfedezést tették, hogy a vizsgálatokban alkalmazott, antidepresszív hatással nem rendelkező szerek az antidepresszánsokkal azonos mértékben voltak hatásosak. Feltételezték, hogy az ún. aktív placebohatással állnak szemben: a mellékhatásokkal bíró vegyületeket, ilyenek az antidepresszánsok is, a betegek felismerik, és ez egy extra placebohatáshoz vezet. A szerzők szerint meglehet, hogy a 25%-os antidepresszáns fölényért ez a hatás felelős.

Az Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (1999) elemzése 270, major depressziósokat antidepresszánsokkal kezelő klinikai hatásvizsgálatból mindössze 80-at talált pozitív kimenetelűnek.

Thase (1999) arról számol be, hogy a hatásvizsgálatok 50%-a zárul negatív eredménnyel, és jó részüket nem is publikálják. Miközben a szerző a valódi gyógyszerhatás mellett érvel, régóta tudottnak tekinti, hogy ez a hatás átlagosan 20% (Thase, 2002b), és ha minden létező vizsgálatot figyelembe vennénk, szerinte 10% körül mozogna.

Storosum és mtsai (2001) vizsgálatában (l. fentebb) 32 placebokontrollos, triciklikus hatásvizsgálatban mindössze 31% mutatott szignifikáns fölényt a placebóval szemben.

Kirsch és mtsai (2002a) a gyógyszergyárak által az FDA-hoz benyújtott, antidepresszánsokra vonatkozó hatástani vizsgálatokat vetették elemzés alá. E benyújtott vizsgálatok célja az antidepresszánsok hatásosságának bizonyítása az engedélyezési eljárás részeként. Az elemzett 47 vizsgálatból 30-ban, vagyis 64%-ban nem sikerült igazolni az antidepresszáns fölényét a placebóval szemben. Az elemzés szerint a gyógyszerhatás 82%-áért a placebohatás volt a felelős, és az ún. szignifikáns javulás egy hatvannyolc pontos skálán (Hamilton Depressziós skála) a gyógyszerek javára 1,8 pont volt. Ez klinikailag értékelhetetlen javuláskülönbséget jelent.

Kirsch és mtsai (2002b) elemzése szerint a gyógyszeripar által támogatott vizsgálatok 57%-a zárul negatív eredménnyel, s jó részüket nem publikálják, csak az FDA adatbázisában lelhetők fel.

Khan és mtsai (2003) elemzése szerint az új antidepresszánsok hatásvizsgálatai 52,3%-ban vezettek negatív eredményhez.

Melander és mtsai (2003) öt SSRI svédországi bevezetéséhez benyújtott hatástani vizsgálatokat elemezve azt találták, hogy a 42 vizsgálatból 21, vagyis 50% negatív eredménnyel zárult.

Az elemzések azt mutatják, hogy a gyógyszeripari propaganda, és az antidepresszánsok napi rutinszerű pszichiátriai alkalmazása ellenére tudományosan nem igazolható az antidepresszánsok hatásossága depresszióban. A tudományban a negatív eredmény is eredmény, és az antidepresszánsok a vizsgálatok kb. 50%-ában hatástalannak mutatkoznak.

Jogos a kérdés, hogy lehet akkor ezeket a szereket törzskönyvezni és forgalmazni? A válasz az, hogy a gyógyszertörzskönyvezési szabályok nem felelnek meg a tudományos vizsgálat kritériumainak, ugyanis a szabályok szerint a gyógyszerhatóságok nem vizsgálják, hogy cáfoló eredményű vizsgálat születik, csupán megelégszenek kettő pozitív hatást igazoló vizsgálat benyújtásával. Ez a XXI. században abszurdum.

Medawar és mtsai (2004) a Lancetben közölt levelükben ezt írták:

„A gyógyszerügyi hatóságok világszerte a cégek által szelektíven prezentált adatokra támaszkodnak. Pl. egy gyógyszer törzskönyvezéséhez az FDA számára két olyan vizsgálatot kell bemutatni, amelyben az aktív szer statisztikai (de nem klinikai) szignifikanciát mutat. És az FDA a két bizonyítékot szolgáltató vizsgálaton túl nem törődik azokkal, amelyekben a gyógyszer hatékonysága nem bizonyosodik be. Így gyógyszereket törzskönyveznek, még ha a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok gyengécskék is. Csak a metaanalízisek tárhatnák fel ezt a tévedést, de a hatóságok ritkán kísérlik ezt meg, és az üzleti titok viszont megakadályoz ebben másokat.

Egy vezető akadémiai pszichiáter és gyógyszeripari konzultáns nemrég megjegyezte, hogy a gyógyszercégeknek nyolc vizsgálatot kell tervezni az SSRI hatásvizsgálatokra, hogy azokból kettőben igazolódjon a gyógyszerfölény. Pl. a Pfizer nem tudta az USA-ban törzskönyveztetni a reboxetint (nálunk Edronax), mert olyan balszerencsések voltak, hogy nyolc vizsgálatukból csak egy igazolta a szer hatásosságát."

A GYERMEKKORI DEPRESSZIÓRÓL

Vajda Zsuzsa (Vajda és Kósa, 2005) a gyermekkori depresszió kapcsán ezt írja: *„Nem kétséges, hogy a gyerekek a felnőttekhez hasonlóan szoktak szomorúak és lehangoltak lenni. Az azonban igencsak megkérdőjelezhető, indokolt-e az esetükben depresszióról beszélni."* Majd később: *„A gyermekkori depresszió diagnózisának meghatározására irányuló, fent ismertetett kísérlet által összegyűjtött tünetekből egyértelműen megállapítható, hogy azok*

– önmagukban semmiféle kóros tüneteket nem azonosítanak, gyakorlatilag bármelyikük a normális fejlődés része lehet

– nem eldönthető, hogy a környezet, vagy a gyerek viselkedésének tartozékai-e, melyik játssza a döntő szerepet az adott lelkiállapot kialakulásában (kedvetlenség az iskolával kapcsolatban, agresszivitás stb.)". Vajda összefoglalójában arra következtet, hogy a „gyermekkori depresszió" fogalma tisztázatlan és megalapozatlan, elterjedésében és alkalmazásában a gyógyszeripar piacteremtő törekvései ismerhetők fel.

Az antidepresszánsok hatástani vizsgálatai gyermek- és adoleszcenskorban

Az elmúlt évtized során millió és millió gyermek és fiatal kapott valamilyen antidepresszánst depresszióra vagy egyéb mentális problémára, jóllehet az antidepresszánsok hatásossága fiatalkorban még annyira sem volt igazolt, mint felnőttek esetében. Ezt a gyakorlatot úgy nevezik, hogy „off-label" alkalmazás, vagyis az orvos saját belátása szerint alkalmazhat egy gyógyszert olyan esetben is, amelyre az nincs törzskönyvezve. Az antidepresszánsok fiatalok körében való alkalmazásának kiterjedt gyakorlatát egyértelműen a gyógyszeripar marketing tevékenységének számlájára írhatjuk. Az antidepresszánsok 18 éves kor alatti alkalmazásában a pszichiátria felelőtlen és

igazolhatatlan gyakorlatot tanúsított: fiatalkori depresszióban valójában a mai napig egyetlen antidepresszánst, a Prozacot (fluoxetin) törzskönyvezték, azt is csak 2003-ban. Ez természetesen nem azonos a hatásossággal, mint azt fentebb láttuk. A fiatalok körében elterjedten „off-label" módon alkalmazott antidepresszánsokkal kapcsolatos kételyek akkor merültek fel, amikor egyre szaporodtak azok a tények, miszerint az antidepresszánsok fokozzák az öngyilkosság és agresszív viselkedés veszélyét.

Az antidepresszánsokkal szembeni első kritikák esettanulmányok formájában jelentek meg a '90-es évek elejétől (Szendi, 2005). Több szerző jelentetett meg beszámolót arról, hogy kényszerbeteg vagy depressziós gyerekeknél alkalmazott Prozac hatására a gyerekekben akathisia (csillapíthatatlan belső nyugtalanság, remegés), öngyilkossági késztetés vagy öngyilkosság következett be. Később az elhíresült iskolai lövöldözések kapcsán is kiderült, hogy majd minden gyilkossá vált gyermek antidepresszánst szedett. Az FDA 2004-ben közmeghallgatás keretében 65 olyan szülő beszámolóját vitatta meg, akiknek gyereke antidepresszáns szedése alatt öngyilkosságot vagy gyilkosságot követett el. 2004. március 22-én az FDA felszólította a gyógyszergyártókat, hogy az összes antidepresszáns gyógyszer-tájékoztatóján helyezzen el vastag keretben figyelmeztetést, hogy a gyógyszer fokozza az öngyilkosság és agresszív viselkedés kockázatát, s minden száz gyerekből 4 veszélyeztetett. 2004-es becslés szerint 11 millió amerikai és 3 millió kanadai gyermek szedett antidepresszánst. Ebből kalkulálható, hogy 400 000 fiatal érintett csak Amerikában. A gond az, hogy sosem tudni, ki az a „négy a százból".

Newman (2004) részt vett az FDA antidepresszáns kockázatokkal kapcsolatos döntési folyamatban, és részletesen beszámolt megdöbbentő élményeiről. A fekete keretes figyelmeztetést a szakértő testület 15:8 arányban szavazta meg, holott nem gyógyszervisszavonásról, pusztán figyelmeztető felirat elhelyezéséről kellett dönteni. Az FDA a gyógyszercégektől gyorsított eljárás keretében fiatalkorúakkal lefolytatott új vizsgálatokat kért, cserébe meghosszabbította a lejáróban lévő antidepresszánsok szabadalmi jogát, ami a cégeknek százmilliós nem várt bevételt jelent. Az így lefolytatott vizsgálatokat a Columbia Egyetem független szakértőcsoportja elemezte. Eredményük szerint az összes antidepresszáns hatástalannak bizonyult a fiatalkori depresszió kezelésében, és összességében 2,19-szeresére növelte az öngyilkossági események kockázatát. Ryan (2005) elemzi az összes fiatalkorúak körében végzett publikált és publikálatlan vizsgálatot, s egyedül a Prozac tűnik a vizsgálatok szerint hatékonynak. Ezekre a vizsgálatokra azonban a gyanú árnyéka vetül, nem tudható, mi fog kiderülni egy nap. March és mtsai (2004) az FDA számára tervezett Treatment for Adolescents With Depression Study (Depressziós fiatalok kezelési vizsgálata, TADS) pl. azt állította, hogy komoly fölényt hozott ki a Prozac javára a placebóval és a kognitív terápiával szemben. A vizsgálatot azonban állítólag a National Institutes of Health támogatta, míg a népes szerzőgárda egytől egyig a Prozacot gyártó Eli Lilly céggel és mellette felsorolhatatlanul sok egyéb gyógyszercéggel áll anyagi függésben. Ez már önmagában aláássa a vizsgálat hitelét. De ha mögé nézünk a sok „szignifikáns" eredménynek, azt látjuk, hogy az induló 60 pontos depresszióérték 12 hetes kezelés után a placebocsoportban 19,4 ponttal, a Prozac csoportban 22,6 ponttal csökkent. Tekintve, hogy az alkalmazott skálán a maximális pontszám 113 pont volt, az eredmény lehet, hogy szignifikáns, de klinikailag jelentéktelen. Glass (2004) számos egyéb kérdést felvetett a vizsgálattal kapcsolatban, pl. hogy a Prozac fölény a placebóval szemben csak bizonyos számítási módszer alkalmazásával volt igaz. Összességében rendkívül érdekes, hogy a lényegében azonos hatásmechanizmusú Prozac miért volna hatásos, míg az összes többi SSRI hatástalan.

Az FDA-szakértők többségének további komoly aggodalma abból fakadt, hogy a rövid távú vizsgálatok kisebb kockázatot mutattak, mint a hosszú távúak, melyekben az öngyilkossági események aránya már 5%-ra is felment. Newman felteszi a kérdést: vajon, ha egy évig szedi valaki, akkor a kockázat csökken, vagy éppen tovább nő és elérheti a 20%-ot is?

A média és a szaksajtó elkötelezetlen kutatói sorra jelentették meg elemzéseiket és bizonyítékaikat, hogy a gyógyszercégek pontosan tisztában voltak a saját vizsgálataikban jelentkező öngyilkossági kockázattal, ill. a szerek hatástalanságával, mégis úgy manipulálták az adatokat, vagy elhallgattak vizsgálatokat, hogy a publikus végeredmény pozitívnak tűnjön.

A csalástól nem rettennek vissza a gyógyszergyári kutatók, jó példája ennek a hírhedt, az ún. 329-es vizsgálat, melyben Martin B. Keller és munkatársai 2001-ben a Seroxatot a 18 év alattiak körében hatékony és jól tolerálható, s ezért major depresszióban ajánlott szerként írták le, mind a nyolchetes akut, majd a még 32 héten át folytatott relapszusprevenciós vizsgálat alapján (Keller és mtsai, 2001). 2004-ben aztán botrány tört ki, mert a kényszerűségből nyilvánosságra hozott nyers adatokból világosan kiderült, hogy a Seroxat csoportban 40%, a placebocsoportban 56,7% mutatott jelentős javulást. A hétről hétre regisztrált adatokból az is világosan kiderült, hogy a placebocsoportban mindvégig alacsonyabb maradt a visszaesők száma (SmithKline Beecham, 1998)! Az adatok egyértelműen bizonyították, hogy a Seroxat hatására a fiatalok rosszabb állapotba kerültek, mint a placebocsoport, ráadásul ötszörös öngyilkossági kockázatot is regisztráltak. Ezek után Keller boldogan nyilatkozta: *„Ez az első alapvető bizonyítéka a biztonságos és hatékony antidepresszáns kezelésnek fiatalkorban… Reményeink szerint ez a vizsgálat megérteti a klinikusokkal és a családokkal, hogy mit tehetnek a hatásos kezelés érdekében a depressziós tinédzserekkel".* (Turner, 2001)

Eközben Nagy-Britannia, az USA és Kanada gyógyszer-engedélyezési hatóságai a Paroxat-ot (vagy Rexetin, Seroxat) már 2003-ban hatástalannak minősítették fiatalkori depresszió esetében, és azok a nagy mintán végzett hatástani vizsgálatok, melyekre ezt alapozták, arra is rámutattak, hogy a Paroxat duplájára növeli az öngyilkosság és az agresszív viselkedés kockázatát a placebóhoz képest (Garland, 2004).

Marilyn Elias (2004) megírta, hogy a Prozac, ami addig az egyetlen biztonságos és fiataloknál is engedélyezett szernek volt tekinthető, 50%-al növeli az öngyilkosság kockázatát.

Az Efectin három klinikai hatásvizsgálata ugyanerre az eredményre vezetett: fiatalkori depresszióban kétszeresére fo-

kozza az öngyilkossági kockázatot, és ellenségességet válthat ki (Garland, 2004). Egy másik elemzésben egy publikált és két publikálástól visszatartott vizsgálat összevont elemzése fiatalkorúaknál az Efectin esetében 12-szeres szuicid kockázatot tárt fel (Whittington és mtsai, 2004). Keller és munkatársai 2001-es vizsgálatában, melyben a Paroxat (vagy Rexetin, Seroxat) hatékonyságát elemezték fiatalkori depresszió esetén, 93 beteg közül ötnél, vagyis 5%-ban jelentkeztek öngyilkossági késztetések, szemben a placebocsoport egy esetével. A két publikálástól visszatartott Paroxat (vagy Rexetin, Seroxat) negatív eredményű vizsgálatok összevont elemzésében 12,1%-ban jelentkezett öngyilkossági késztetés, ami kétszerese a placebocsoporténak (Whittington és mtsai, 2004). Egy elkülönített ágban, a szociális fóbia hatástani vizsgálatában 165 gyereknél 2,4%-ban jelentek meg öngyilkossági késztetések, míg a 157 placebokontroll esetnél egyetlen ilyen sem fordult elő (Wooltorton, 2003). Craig Whittington és munkatársai (2004) a Zoloft (vagy Stimuloton) esetén 2,6%-os öngyilkossági kockázatot találtak a placebocsoport 1,1%-os kockázatával szemben. Whittingtonék a Seropram hatását elemezve fiatalkorúak közt, két nem publikált vizsgálat eredményei alapján 7,1%-os öngyilkossági kockázatot tártak fel, szemben a placebocsoport 3,6%-os rizikójával. Összességében az idézett vizsgálatokban legalább kétszeres volt az öngyilkossági kockázat az aktív hatóanyagú csoportokban. Csalás, hazugság, adathamisítás mindenütt.

Newman (2004) zárógondolata, hogy „*a vesztes a közember…mert az elsilányított tudomány és a szelektív publikáció hamis következtetésre vezethet a fiatalkori hatásosság és biztonságosság tekintetében*".

A Lancet nagy tekintélyű orvosi szakfolyóirat 2004 tavaszán szerkesztői közleményben ítélte el az antidepresszánsok öngyilkosságot fokozó hatásának eltitkolását: „*Még elképzelni is nehéz a szülők, rokonok és barátok szörnyű lelkiállapotát, amikor egy gyermek kioltja saját életét. A katasztrófa az, hogy az ilyen eseteket olyan szerek is okozhatják, melyeket jótékony hatásúnak hiszünk. Annak a gondolatnak, hogy gyógyszerek használata a csak kedvező vizsgálati eredmények szelektív publikálásán alapul, egyszerűen elképzelhetetlennek kéne lennie. E héten lapunk közli Whittington és munkatársai elemzését, amely azt mutatja, hogy pontosan ez történik azokban a kutatásokban, melyek az antidepresszánsok használhatóságát vizsgálják gyermekeknél. Eredményeik illusztrálják, hogyan élnek vissza durván a betegek orvosokba vetett bizalmával. Az eredmények azt is bemutatják, hogy használják ki a gyógyszervizsgálatokra önként jelentkezők orvoslásba és a gyógyszeriparba vetett bizalmát. Az antidepresszánsok gyermekeknél való alkalmazásának kutatása egy összezavart, manipulált és intézményes kudarc. Bár a publikált bizonyítékok legjobb esetben is legalábbis ellentmondásosak, az antidepresszánsok alkalmazását gyermekkorban folyamatosan bátorítják a gyógyszercégek és a klinikusok világszerte. Múlt hónapban a Kanadai Orvosi Társaság Lapja feltárt egy belső dokumentumot egy gyógyszercégtől, amely azt bizonyította, hogyan manipulálja a cég az eredmények publikálását. Egy általuk forgalmazott antidepresszáns kapcsán a belső dokumentumban ez áll: 'Elfogadhatatlan volna az az állítás, hogy a hatásosság nem bizonyított, ez aláásná a gyógyszerünkről kialakított képet'…A globális orvoslásban, ahol a bizonyítékokon alapuló kezelés arany standardnak tekintett, ezek a csalások katasztrófát jelentenek. A publikált adatokból levont téves következtetések alapján egyre nagyobb számban születnek kezelési döntések és kezelési ajánlások, melyek alapvetően meghatározzák az egészségügyben a kezelési módszereket. Ez a folyamat alapvetően fölöslegessé válik, ha az eredmények ily könnyen manipulálhatók azok által, akik hatalmas anyagi előnyre tesznek szert ezek alapján. A megnevezett antidepresszáns (melynek kapcsán eltitkolták öngyilkosság-fokozó hatását) forgalma csak tavaly 5 milliárd dollár volt*."

Következtetés

Az antidepresszánsok hatásossága tudományosan nem igazolt. Ennek optimistább verziója szerint, mint Thase (2002a) írja:

„*Súlyos módszertani és elemzési hibák ássák alá a mai antidepresszáns klinikai vizsgálatok hatásosságát. Röviden, a vizsgálatok gyengék, mert túl kevés figyelmet szentelnek a mérések hitelességének, gyakran túl széles depressziófogalmat használnak (vagyis a vizsgálót azért fizetik, hogy bevegyen valakit és nem azért, hogy kizárjon), elavult módszerekkel történik az elemzés…Ezekbe a vizsgálatokba lényegében nem azokat a depressziós betegeket veszik be, akik reagálnának az antidepresszánsokra… A problémák állandósultak, döntően azért, mert ezek az eljárások elégségesek a gyártók elsődleges céljának elérésére: hogy az FDA törzskönyvezze a gyógyszert.*"

De nem tudjuk, mi lenne, ha a gyógyszeripar arra a képtelen lépésre vetemedne, hogy valóban vizsgálná, ténylegesen kikre hatnak az antidepresszánsok. Ez esetben ugyanis kiderülhetne, hogy csak egy rendkívül szűk betegcsoporton sikerülne igazolni a hatásosságot, ami az iparág csődjéhez vezetne. A gyógyszeripar tehát csak előremenekülhet, s ennek következménye az adathamisítás, manipuláció, a sikeresség mindenáron való bizonyítása, a fogyasztót megcélzó direkt reklám, a rendelők orvoslátogatókkal való elárasztása. Az újabb eredmények fényében nyilvánvalóvá vált, hogy az antidepresszánsok nem csupán veszélyesek (itt csupán az öngyilkosságról szóltam, de részletesen lásd. Szendi, 2005), de hatástalanok is a fiatalkorúak depressziója esetén (Ryan, 2005). Maga a „gyermekkori depresszió" diagnózis is erősen kétséges, környezeti ártalmakra és fejlődési krízisekre adott normál reakció pszichiátrizálásáról van szó (Vajda, 2005). Nem tudjuk, mit tervez a magyar egészségügyi kormányzat és a Pszichiátriai Kollégium, de dacára annak, hogy az Európai Uniós gyógyszerhivatal már áprilisban is kiadott egy figyelmeztetést az öngyilkossági kockázattal kapcsolatban, hazánkban még nem jelennek meg figyelmeztető feliratok a gyógyszereken, mi több, hivatalosan tagadják a probléma létezését is. Nehogy elbizonytalanítsák a betegeket. De az embereket információ-visszatartásnál jobban nem is lehet elbizonytalanítani.

Irodalom

Bánki M. Csaba: A depressziók neurokémiai modellje az ezredfordulón. In: Szádóczky E.; Rihmer Z. (szerk.): Hangulatzavarok. Medicina, Bp., 2001.

van Praag, H. M.–de Kloet, R.–van Os, J: Stress, the brain and depression. Cambridge Univ. Press. 2004.

Thase, M. E.: Small effects are not trivial from a public health perspective. Psychiatr. Times, 2002/a, 19(9).

Ryan, N. D.: Treatment of depression in children and adolescents, The Lancet, 2005, 366(9489):933–940.

March, J.–Silva, S.–Petrycki, S.–Curry, J.–Wells, K.–Fairbank, J.–Burns, B.–Domino, M.–McNulty, S.–Vitiello, B.–Severe, J.: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team.: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA., 2004, 292(7): 807–20.

Glass R. M.: Treatment of adolescents with major depression: contributions of a major trial. JAMA. 2004, 292 (7): 861–3.

Healy, D.: The antidepressant era. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts and London, England, 1997.

Szegedy L: Psychosis-maniaco-depressiva. In: Nyírő Gy. (szerk.): Psychiatria, Medicina, Budapest, 1967, pp. 351–359.

Kielholz, P.: A depressiók diagnósisa és therapiája a gyakorlatban. Medicina, Budapest, 1968.

Wechsler, H.–Grosser, G. H.–Greenblatt, M.: Research evaluating antidepressant medications on hospitalized mental patients: a survey of published reports during a five-year period. J. Nerv. Ment. Dis., 1965, 141(2): 231–239.

Morris, J. B.–Beck, A. T.: The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958 to 1972). Arch. Gen. Psychiatry, 1974, 30: 667–674.

Rogers, S. C.–Clay, P. M.: A statistical review of controlled trials of imipramine and placebo in the treatment of depressive illness. Brit. J. Psychiatry, 1975, 127:599–603.

McNair, D. M.: Self-evaluations of antidepressants. Psychopharmacol., 1974, 37:281–302.

Medical Research Council: Clinical trial of the treatment of depressive illness. Brit. Med. J., 1965, i, 881–886.

Greenberg, R. P.–Fisher, S.: Examining antidepressant effectiveness: Findings, ambiguities, and some vexing puzzles. In: Fisher, S.; Greenberg, R. P. (eds.): The limits of biological treatments for psychological distress: Comparisons with psychotherapy and placebo. Hillsdale, N. J.: Erlbaum, 1989, pp.:1–37.

Greenberg, R. P.; Fisher, S.: Mood-mending medicines: Probing drug, psychotherapy, and placebo solutions. In: Fisher, S.; Greenberg, R. P. (eds.): From placebo to panacea: Putting psychiatric drugs to the test. Wiley, New York, 1997, pp.:115–172.

Kirsch, I.–Sapirstein, G.: Listening to Prozac but hearing placebo: A meta analysis of antidepressant medication. Prev. & Treat., 1998, vol. 1, Article 0002a. web: www.journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1999. web: www.ahcpr.gov/clinic/epcsums/deprsumm.htm

Thase, M. E.: How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? J. Clin. Psychiatry, 1999, 60(Suppl. 4):23–31.

Thase, M. E.: Antidepressant effects: The suit may be small, but the fabric is real. Prev. & Treat., 2002/b. vol 5, Article 32. web: www.journals.apa. org/prevention/volume5/pre0050032c.html.

Storosum, J. G.–Elferingk, A. J. A.–van Zwieten, J.–van den Brink, W.–Gersons, B. P. R.–van Strik, R.–Broekmans, A. W.: Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. Eur. Neuropsychopharmacol., 2001, 11:173–180.

Kirsch, I.; Scoboria, A.; Moore, T. J.: Antidepressants and Placebos: Secrets, Revelations, and Unanswered Questions. Prev. & Treat., 2002b, vol 5, Article 33, web: journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050033r.html

Kirsch, I.–Moore, T. J.–Scoboria, A.–Nicholls, S. S.: The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U. S. Food and Drug Administration. Prev. & Treat., 2002a, vol 5, Article 23. web: www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050023a.html.

Khan, A.; Khan, S.; Kolts, R.; Brown, W. A.: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am. J. Psychiatry, 2003, 160: 790–792.

Melander, H.; Ahlqvist-Rastad, J.; Meijer, G.; Beermann, B.: Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. Brit. Med. J., 2003, 326:1171–1173.

Medawar, C.–Hardon, A.–Herxheimer, A.: Depressing research. (correspondence) Lancet 2004, 363(9426):289.

Szendi G.: Depresszióipar. Sík Kiadó 2005.

Newman, T. B.: A black-box warning for antidepressant in children? N. Engl. J. Med. 2004, 357(16):1595–1598.

Keller, M. B.–Ryan, N. D.–Strober, M.–Klein, R. G.–Kutcher, S. P.–Birmaher, B.–Hagino, O. R.–Koplewicz, H.–Carlson, G. A.–Clarke, G. N.–Emslie, G. J.–Feinberg, D.–Geller, B.–Kusumakar, V.–Papatheodorou, G.–Sack, W. H.–Sweeney, M.–Wagner, K. D.–Weller, E. B.–Winters, N. C.–Oakes, R.–McCafferty, J. P.: Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2001, 40(7):762–772.

SmithKline Beecham: A multi-center, double-blind, placebo controlled study of paroxetine and imipramine in adolescents with unipolar major depression – continuation phase. Final clinical report. 329, 1998b (www.gsk.com).

Turner, S. J.: Study finds drug treats major depression in teens. George Street J., 2001. aug. 9.

Vajda Zs.; Kósa É.: Neveléslélektan, Budapest, Osiris, 2005.

van Praag, H. M.: de Kloet, R; van Os, J: Stress, the brain and depression. Cambridge Univ. Press. 2004.

Garland, E. J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. Can. Med. Assoc. J., 2004, 170(4):489–491.

Elias, M.: Prozac linked to child suicide risk. Usa Today, 2004, szept. 13.

Whittington, C. J.; Kendall, T.; Fonagy, P.; Cottrell, D.; Cotgrove, A.; Boddington, E.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet, 2004, 363 (9418): 1341–1345.

Wooltorton, E.: Paroxetine (Paxil, Seroxat): increased risk of suicide in pediatric patients. Can. Med. Assoc. J., 2003, 169(5):446.

Thase, M. E.: Small effects are not trivial from a public health perspective. Psychiatr. Times, 2002/a, 19(9).