

VZTAH MEZI PRESKRIPCÍ ANTIDEPRESIV, DIAGNÓZOU DEPRESE A FREKVENCÍ SEBEVRAŽD: EKOLOGICKÁ STUDIE

ASSOCIATION OF ANTIDEPRESSANTS PRESCRIPTION,
DIAGNOSIS OF DEPRESSION AND SUICIDE RATE:
AN ECOLOGICAL STUDY

JIŘÍ KOŽENÝ^{1,2}, LÝDIE TIŠANSKÁ^{1,2}, CYRIL HÖSCHL^{1,2},
PAVEL PIVRNÉC³, MARIE JECHOVÁ³, BLANKA KAPLANOVÁ³

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta UK, Praha

³VZP RP Praha a Středočeský kraj

SOUHRN

Záměr: Vztah mezi množstvím předepsaných antidepressiv, depresivní symptomatologií a frekvencí sebevražd zůstává navzdory intenzivnímu zkoumání na skupinové úrovni stále nejasný. Cílem studie bylo testování vztahu mezi nimi na podkladě dat z let 2009–2013 získaných od regionální pobočky VZP Praha a Středočeský kraj.

Metoda: Data byla analyzována autoregresním modelem AR(1) Praisovou-Winstenovou metodou.

Výsledky: Množství předepsaných antidepressiv N06AA bylo statisticky významně negativně, antidepressiva N06AB, N06AX a diagnóza F31 byly pozitivně asociované s diagnózou X60 (Úmyslné sebeotrávení) i X70 (Úmyslné sebepoškození).

Omezení: Studie je explorační a ekologické povahy, což neumožňuje kauzální interpretaci. Prediktory nebyly adjustovány, řada potenciálních protektivních či rizikových faktorů nebyla do studie zařazena a nálezy jsou založené na regionálních datech.

Klíčová slova: frekvence sebevražd, antidepressiva, deprese, ekologická studie

SUMMARY

Background: The association of suicide rate with antidepressant prescription and depressive symptomatology at the group-level remains in spite of intensive research unclear. The aim of the study was investigation of the associations between them using data in 2009–2013 obtained from the General Health Insurance Company of the Czech Republic, Regional Office for Prague and the Central Bohemian Region.

Method: Data were analyzed using an autoregressive model AR(1) Prais-Winsten estimation.

Results: Prescription of antidepressant N06AA was statistically significantly negatively, and antidepressants N06AB, N06AX and diagnose F31 positively associated with diagnose X60 (Injury & poisoning) and X70 (Intentional self-harm).

Study limitation: The study is an exploratory and ecological one, so causality cannot be inferred. Predictors were not adjusted, many several protective and risk factors were not taken into account, and the results are based on the regional data.

Key words: suicide rates, antidepressants, depression, ecological study

Kožený J, Tišanská L, Höschl C, Pivrnec P, Jechová M, Kaplanová B. Vztah mezi preskripcí antidepressiv, diagnózou deprese a frekvencí sebevražd: ekologická studie. Psychiatrie 2015;19(1):4-7.

Úvod

Přínos a rizika léčby antidepressiv ve vztahu k frekvenci sebevražd byly testovány v řadě ekologických, populačních, korelačních, randomizovaných i kohortových studií (např. Bramness et al., 2007; Rihmer, 2001; Viola et al., 2008; Kalmar et al., 2008; Sebestyen et al., 2010; Breggin, 2010; Busch et al., 2010; Rihmer & Gonda, 2013) s limitovanými a rozporuplnými výsledky. Na podkladě jak randomizovaných, tak ekologických, ale i metaanalytických studií nelze specifický

antisuicidální efekt léčby antidepressiv jednoznačně posoudit (např. Beasley, 1991; Khan et al., 2003; Grunnell et al., 2005; Bridge et al., 2007; Baldessarini et al., 2007; Harris et al., 1997; Sebestyen et al., 2010; Döme et al., 2011). Sebevražda je relativně řídký jev, a tedy obtížně sledovatelný randomizovanými kontrolovanými studiemi. Sebevraždy a suicidální chování je multifaktoriální fenomén, determinovaný řadou faktorů s různou váhou i mírou interakce, které zahrnují nejen temperamentový profil, socioekonomické charakteristiky, denzitu sociální sítě a komorbiditu jedince, ale také

Tabulka 1: Počet úmyslných sebepoškození, diagnóz deprese a předepsaných antidepressiv

| Rok | N | F31 | F32 | F33 | X60 | X70 | X80 | N06AA | N06AB | N06AG | N06AX |
|------|---------|-------|--------|-------|-----|-----|-----|-----------|------------|---------|-----------|
| 2009 | 122 971 | 1 828 | 14 699 | 6 880 | 105 | 150 | 72 | 1 070 099 | 18 489 144 | 258 105 | 5 179 311 |
| 2010 | 124 512 | 1 976 | 14 298 | 6 632 | 144 | 188 | 84 | 987 303 | 19 634 186 | 208 030 | 5 640 350 |
| 2011 | 128 051 | 2 079 | 14 628 | 6 909 | 142 | 187 | 48 | 943 544 | 20 925 633 | 189 320 | 5 958 325 |
| 2012 | 129 053 | 2 180 | 14 465 | 6 786 | 151 | 196 | 49 | 827 366 | 21 599 118 | 183 140 | 6 340 852 |
| 2013 | 133 037 | 2 343 | 14 660 | 6 837 | 161 | 219 | 150 | 779 610 | 22 619 506 | 210 670 | 6 861 940 |

F31 – Bipolární afektivní porucha; F32 – Depresivní fáze; F33 – Periodická depresivní porucha
 X60 – Úmyslné sebetrávení škodlivými látkami; X70 – Úmyslné sebepoškození oběšením, (u)škrcením, (za)dušením, utopením; X80 – Úmyslné sebepoškození skokem z výše, jinými prostředky
 N06AA – Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů; N06AB – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; N06AG – Inhibitory monoaminoxidáz typu A; N06AX – Jiná antidepressiva. (Počet DDD v balení léčivého přípravku násobený součtem vykázaných balení pro ATC kód a pojištěnce za celý rok předepsané smluvním lékařem RP VZP Praha a Středočeský kraj)

hospodářskou situaci společnosti i úroveň a dostupnost léčebné péče. K nekonzistentním nálezům přispívá nejen rozdílná metodologie studií, ale i skutečnost, že často nebyl používán údaj o spotřebě, ale o prodeji antidepressiv, někdy i bez rozlišení typu (např. Cougnard et al., 2009; Döme et al., 2011; Guiana et al., 2011).

V České republice nebyl dosud tento fenomén zkoumán, a tak cílem studie bylo pouze explorační testování vztahu mezi množstvím předepsaných antidepressiv, diagnózy deprese a frekvencí sebevražd na podkladě údajů o souboru osob registrovaných u regionální pobočky VZP Praha a Středočeský kraj.

Metoda

Zdroj dat

Informace zahrnují všechna data vykázaná regionální počítačovou soustavou VZP Praha a Středočeský kraj z období let 2009–2013, kdy datum provedení je v daném roce a datum vykázaní nejdéle do prvního kvartálu následujícího roku. Tabulka 1 zahrnuje: (a) počet diagnóz deprese (F31 Bipolární afektivní porucha; F32 Depresivní fáze; F33 Periodická depresivní porucha); (b) počet DDD v balení léčivého přípravku násobený součtem vykázaných balení pro ATC kód (N06AA Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů, N06AB Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, N06AG Inhibitory monoaminoxidáz typu A, N06AX Jiná antidepressiva) a pojištěnce za celý rok, předepsané smluvním lékařem RP VZP Praha a Středočeský kraj; (c) počet diagnóz X60 Úmyslné sebetrávení škodlivými látkami, X70 Úmyslné sebepoškození oběšením, (u)škrcením, (za)dušením, utopením, X80 Úmyslné sebepoškození skokem z výše, jinými prostředky). Pro výpočet počtu denních terapeutických dávek byly použity hodnoty WHO ze zdrojů SÚKL – Číselník KLK a diagnózy X60–X80 se opíraly o MKN-10.

Statistická analýza

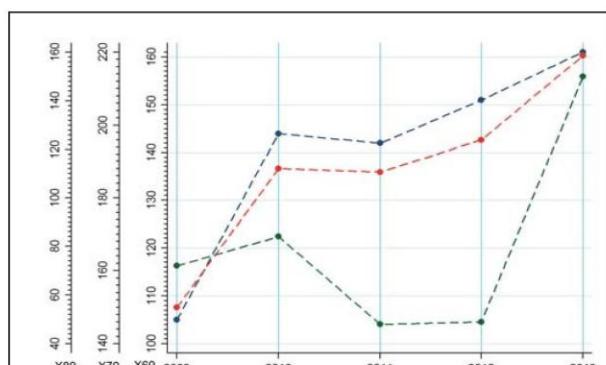
Asociace mezi frekvencí sebevražd a nezávislými proměnnými byla zkoumána regresní analýzou časových řad. Použili jsme autoregresní model prvního řádu AR(1). Sériová korelace reziduí byla korigovaná Praisovou-Winstenovou iterativní procedurou a heteroskedasticita volbou zobecněné metody nejmenších čtverců (GLS) pro odhad neznámých parametrů lineárního regresního modelu. Diagnostika regresních modelů zahrnovala test míry ekvivalence variance pozorování Durbinovým-Watsonovým testem, inspekci autokorelační funkce (ACF) i parciální autokorelační funkce (PACF), test

autoregresní kondicionální heteroskedasticity (ARCH) a relativní přesnosti odhadu Theilovou statistikou U. Analýza byla realizována programovými soubory IBM SPSS v. 22 a STATA v. 13.

Výsledky

Popis dat

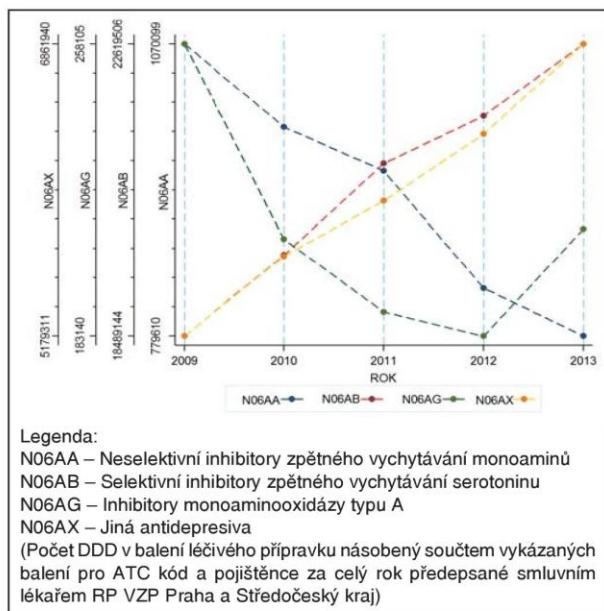
V letech 2009–2013 bylo u regionální pobočky VZP Praha a Středočeský kraj každoročně pojistěno v průměru 1 461 793 osob (rozsah 1 453 806–1 467 596) a v průměru 127 524,8 (rozsah 122 971–133 037) osob čerpalo lékařskou péči. V tomto segmentu bylo 0,3% (1642) osob s dg. X60–X70, z nichž užívalo antidepressiva v průměru 35% (rozsah 31–41%) a 15% (rozsah 10–20%) mělo zároveň diagnózu F31–F33 (1,3% F31; 11,5% F32; 2,3% F33). Pouze 78% osob s diagnózou F31–F33 mělo současně předepsaná antidepressiva. Během roku došlo ke změně dg. F31→ F32, F31→ F33, F32→ F33 pouze, resp. u 23; 8 a 44 osob.



Legenda:

X60 – Úmyslné sebetrávení škodlivými látkami
 X70 – Úmyslné sebepoškození oběšením, (u)škrcením, (za)dušením, utopením
 X80 – Úmyslné sebepoškození skokem z výše, jinými prostředky

Graf 1: Počet diagnóz X60, X70 a X80 v letech 2009–2013

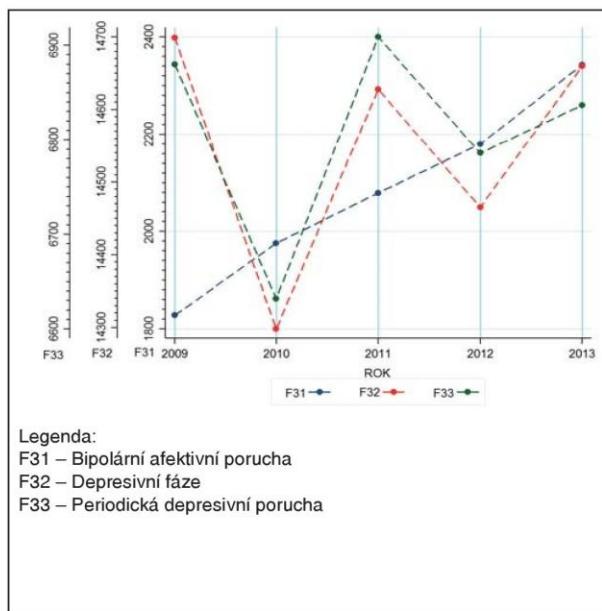


Graf 2: Množství předepsaných antidepresiv v letech 2009–2013

Z tabulký 1 a grafu 1, 2 a 3 jsou zřejmě strukturální zlomy a změny v průběhu u časových řad proměnných X80, N06AG, F32 a F33, což naznačuje, že se v čase může měnit jejich autokorelační struktura, a tak nebyly do analýzy zahrnuty, neboť chování takové časové řady není možné zachytit pomocí lineárního modelu (Artl a Artlová, 2007). Proměnné X60, X70, N06AA, N06AB, N06AX a F31 approximují lineární trend s akceptovatelnými odchylkami.

Asociace mezi množstvím předepsaných antidepresiv, diagnózou deprese a frekvencí sebevražd

Krátký interval pozorování, pouze pětileté období, neposkytoval dostatek dat pro složitější modely, kromě toho



Graf 3: Počet diagnóz F31, F32 a F33 v letech 2009–2013

bylo nutné respektovat značnou statistickou kolinearitu nezávislých proměnných. Testovali jsme vztah jednotlivých prediktorů, bez adjustace vzhledem k ostatním proměnným zahrnutým do analýzy, zvlášť k diagnózám X60 a X70.

Na podkladě hodnot diagnostických testů lze předpokládat, že z hlediska základních předpokladů jsou regresní modely akceptovatelné. Hodnota Durbinova-Watsonova testu se pohybuje v intervalu od 0 do 4 a hodnota 2 je považována za optimální. V našem případě je průměrná hodnota 1,87 (rozsah 1,53–2,37), proto lze předpokládat, že v žádném z modelů se pravděpodobně nevyskytla sériová korelace, tj. že rezidua spolu nekorelují. Rovněž testy autoregresní podmíněné heteroskedasticity (ARCH), která by se mohla – na podkladě procesů dynamické podmíněné variance – vyskytnout rovněž u nekorelované časové řady (Engle, 1982),

Tabulka 2: Odbady parametrů modelů sebevražd. Praisova-Winstenova autoregresní analýza AR(1)

| Závisle proměnná | Nezávisle proměnná | B | SE | t | p | adj. R ² | D-W | Theil U |
|------------------|--------------------|-----------|----------|-------|------|---------------------|------|---------|
| X60 | N06AA | -1,45e-04 | 3,78e-05 | -3,86 | 0,03 | 0,78 | 1,72 | 0,23 |
| | N06AB | 1,06e-05 | 1,98e-06 | 5,32 | 0,01 | 0,89 | 1,71 | 0,42 |
| | N06AX | 2,72e-05 | 6,25e-06 | 4,35 | 0,02 | 0,82 | 1,54 | 0,58 |
| | F31 | 9,02e-02 | 1,91e-02 | 4,71 | 0,02 | 0,85 | 1,53 | 0,55 |
| X70 | N06AA | -1,73e-04 | 3,25e-05 | -5,32 | 0,01 | 0,87 | 2,17 | 0,46 |
| | N06AB | 1,26e-05 | 1,89e-06 | 6,67 | 0,01 | 0,92 | 2,37 | 0,36 |
| | N06AX | 3,32e-05 | 4,9e-06 | 6,63 | 0,01 | 0,91 | 1,95 | 0,28 |
| | F31 | 0,10 | 0,02 | 7,26 | 0,01 | 0,93 | 1,99 | 0,25 |

X60 – Úmyslné sebeotrávení škodlivými látkami

X70 – Úmyslné sebepoškození oběšením, (u)škrcením, (za)dušením, utopením

F31 – Bipolární afektivní porucha

N06AA – Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů

N06AB – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

N06AX – Jiná antidepresiva

D-W – Durbinova-Watsonova statistika

autokorelační funkce (ACF) i parciální autokorelační funkce (PACF) byly statisticky nevýznamné.

Z údajů v tabulky 2 vyplývá, že s diagnózou X60 i X70 koreluje statisticky významně množství předepsaných N06AB, N06AX antidepresiv i diagnóza F31 pozitivně a množství farmak N06AA negativně. Prediktory „vysvětluji“ variabilitu závisle proměnných v průměru z 87 % (rozsah 78–93 %). Povzbudivé jsou i hodnoty Theilova U (průměr 0,39; rozsah 0,23–0,58; teoretický rozsah 0–∞); hodnoty nižší než 1,0 indikují předpověď lepší než hádání, hodnoty vyšší než 1,0 předpověď horší než hádání (Bliemel, 1973).

Diskuze a závěr

Na podkladě ekologické studie nelze odvodit kauzální vztah, ale pouze statisticky či klinicky významnou asociaci. Substantivní interpretace je tak nevyhnutelně pouze spekulativní. Inverzní vztah mezi množstvím předepsaných N06AA a N06AB antidepresiv může indikovat preferenci méně toxicitních farmak, a tak i negativní asociaci N06AA a diagnóz X60, X70 i F31. Nelze vyloučit i vliv marketingu nových léčiv a tlak farmakologického průmyslu na preskripcí novinek. Výrazně pozitivní vztah mezi N06AB, N06AX a diagnózami X60, X70, F31 může být artefaktem, nález by mohl ale naznačovat přítomnost známého klinického jevu, kdy v prvním týdnu antidepresivní terapie se zpravidla vyskytuje zvýšená psychomotorická aktivita, případně je indukována manická epizoda

u bipolární deprese, které nepochybňuje mohou zvyšovat riziko sebevražedného chování jak zvýšením „dynamiky“ deprese, tak zhoršením průběhu bipolární poruchy. Není vyloučeno, že výsledek by mohl rovněž odrážet větší pozornost věnovanou depresivní symptomatologii obvodními lékaři. V neposlední řadě nález může být zkreslen skutečností, že antidepresiva jsou předepisována také u jiných diagnóz, např. úzkostních stavů, případně i mírným zvýšením počtu ambulantních lékařů na 10^4 obyvatel v období let 2009–2012; v Praze z 56,3 na 57,47 a ve Středočeském kraji z 19,54 na 21,38 (ÚZIS). Studie má exploracní charakter, v analýze chybí řada protektivních i rizikových faktoriů. Interní, externí validita i robustnost nálezů je omezena jak malým počtem pozorování, tak regionálním zdrojem dat jedné pojištěvniny.

Podpořeno MZ ČR – RVO (PCP, 00023752).

prof. PhDr. Jiří Kožený, CSc.
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: jiri.kozeny@nudz.cz

*Do redakce došlo: 12. 1. 2015
K publikaci přijato: 28. 1. 2015*

LITERATURA

- Artl J, Artlová M. Ekonomické časové řady: Vlastnosti, metody modelování, příklady a aplikace. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2007.
- Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ: British Medical Journal* 1991; 303(6804):685-92.
- Bliemel F. Theil's forecast accuracy coefficient: A clarification. *Journal of Marketing Research* 1973; 10:444-6.
- Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980–2004. *Journal of Affective Disorders* 2007; 102:1-9.
- Breggin PR. Antidepressant-induced suicide, violence, and mania: risks for military personnel. *Ethical Human Psychology and Psychiatry* 2010; 22:113-121.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Baribeau RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297:1683-1696.
- Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin AS, Rosenheck RA, Martin EG, Barry CL. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatric services* 2010; 61:1-11.
- Cougnard A, Verdoux H, Grolleau A, Moride Y, Begaud B, Tournier M. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychological Medicine* 2009; 39:1307-1315.
- Döme P, Kapitány B, Ignits G, Porkoláb L, Rihmer Z. Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate Hungary: An ecological study. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45:488-494.
- Engle RF. Autoregressive conditional heteroskedasticity with estimates of the variance of United Kingdom inflation. *Econometrica* 1982; 50:987-1007.
- Guaiiana G, Andretta M, Griez E, Biancosino B, Grassi L. Sales of anti-depressants, suicides and hospital admissions for depression in Veneto Region, Italy, from 2000 to 2005: an ecological study. *Annals of General Psychiatry* 2011; 10:24-30.
- Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ: British Medical Journal* 2005; 330(7488):385.
- Harris EC, Barracough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170:205-28.
- Kalmar S, Szanto K, Rihmer Z, Mazumdar S, Harrison K, Mann JJ. Antidepressant prescription and suicide rates: effect of age and gender. *Suicide & Life-Threatening Behavior* 2008; 38:363-74.
- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):790-792.
- Rihmer Z, Gonda X. Neuroscience and biobehavioral reviews pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013; 37:2398-2403.
- Rihmer Z. Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. *European Psychiatry* 2001; 16:406-9.
- Sebestyen B, Rihmer Z, Balint L, Szokontor N, Gonda X, Gyarmati B, et al. Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998–2006. *World Journal of Biology Psychiatry* 2010; 11:579-85.
- Viola R, Benko R, Nagy G, Soós G. National trend of antidepressant consumption and its impact on suicide rate in Hungary. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17:401-5.