View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Landspítali University Hospital Research Arch

Áhrif þunglyndislyfja og róandi lyfja á árangur af ósértækri hugrænni atferlismeðferð hópa í heilsugæslu

Erik Brynjar Schweitz Eriksson[1,2] læknir, **Hafrún Kristjánsdóttir**[2,3,4] sálfræðingur, **Jón Friðrik Sigurðsson**[2,4] sálfræðingur, **Agnes Agnarsdóttir**[2] sálfræðingur, **Engilbert Sigurðsson**[2,4] læknir

ÁGRIP

Inngangur: Rannsóknir á hugrænni atferlismeðferð (HAM) og þunglyndislyfjum sýna marktækan árangur í meðferð kvíða og þunglyndis. Samþætting þessara meðferða hefur í sumum tilvikum sýnt fram á árangur umfram einþátta meðferð. Hins vegar virðast benzódíazepín-lyf geta haft neikvæð áhrif á árangur af HAM-einstaklingsmeðferð. Í rannsókn á HAM á námskeiðsformi í heilsugæslu var árangur metinn með tilliti til notkunar á þunglyndislyfjum (SSRI/SNRI) annars vegar og benzódíazepínum og z-svefnlyfjum hins vegar.

Efniviður og aðferðir: Árangur af meðferðinni var mældur með Becks-þunglyndis- (BDI-II) og kvíðakvörðum (BAI). Notast var við "last observation carried forward"- aðferð (LOCF) þar sem fyrsta og síðasta mæling voru bornar saman óháð því hvenær síðasta mælingin var gerð. Breyting var mæld á meðaltalsskori milli einstaklinga á lyfjum úr tilteknum lyfjaflokkum og borin saman við skor þeirra sem ekki voru á slíkum lyfjum.

Niðurstöður: Á því þriggja ára tímabili sem gögnunum var safnað tóku 557 einstaklingar þátt í 5 vikna HAM-námskeiðum í heilsugæslunni. Af þeim skiluðu 355 einstaklingar BDI-II kvarða og 350 einstaklingar BAI-kvarða tvisvar eða oftar. Meðaltalsskor beggja lyfjahópanna lækkaði marktækt á báðum kvörðum. Lækkun á meðaltalsskori þeirra sem tóku SSRI/SNRI-þunglyndislyf og fengu HAM var marktækt meiri en hinna sem einungis sóttu HAM-námskeiðin. Einnig náðist marktækt meiri árangur hjá þeim sem voru á slíkum þunglyndislyfjum en hjá hinum sem einnig voru á benzólyfjum og/eða z-svefnlyfi. Í öðrum tilvikum var ekki marktækur munur á árangri milli hópa.

Ályktun: HAM á námskeiðsformi í heilsugæslunni dregur marktækt úr einkennum kvíða og depurðar, óháð notkun þunglyndis- og benzólyfja og/eða z-svefnlyfja. Slík lyfjanotkun er því ekki frábending fyrir HAM-hópmeðferð. Við meðferð þunglyndis gefur samþætt þunglyndislyfjameðferð þó aukinn árangur en sá árangur er minni hjá þeim sem einnig taka benzó- og/eða z-svefnlyf.

[1]Institute of Psychiatry, King's College, London, [2]geðsviði Landspítala, [3]Háskólanum í Reykjavík, [4]læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnir: Engilbert Sigurðsson prófessor í geðlæknisfræði læknadeild Háskóla Íslands, yfirlæknir við geðsvið Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík
engilbs@landspitali.is

Greinin barst 12. júní 2013, samþykkt til birtingar 11. október 2013.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.

Inngangur

Á síðastliðnum áratug hefur verið mikil umræða um breytt viðhorf Íslendinga til þunglyndis og mikla notkun þunglyndislyfja á Íslandi.[1] Árangur hugrænnar atferlismeðferðar (HAM) og þunglyndislyfja við meðferð þunglyndis og kvíða hefur verið vinsælt rannsóknarefni á undanförnum árum. Bæði meðferðarform hafa sýnt marktækan árangur.[2,3] Áhrifin af samþættingu þessara tveggja meðferðarforma fram yfir árangur af hvorri meðferð fyrir sig við þunglyndi og kvíða hafa verið minna rannsökuð[3] og teljast því umdeilanlegri. Ávinningur af HAM er þó ekki eins skýr og af lyfjameðferð við mjög alvarlegu þunglyndi.[4,5] Þar virðist sem reynsla og þekking meðferðaraðilans skipti meira máli en þegar um er að ræða meðferð á vægum eða miðlungsalvarlegum þunglyndislotum.[6]

Samþætt meðferð þar sem lyfjum og HAM er beitt samtímis er ekki óumdeild. Sú gagnrýni hefur komið fram að þar sem þunglyndislyfin dragi úr einkennum geti það dregið úr áhugahvöt hins veika til að tileinka sér HAM og sinna meðferðinni.[7] Á þetta einkum við um einstaklinga með felmtursröskun.[7] Til að sú vinna sem er forsenda HAM geti farið fram, þurfa einkenni felmtursröskunarinnar að vera til staðar.[7] Sama umræða hefur átt sér stað varðandi þátt benzódíazepína í meðferð á kvíða og þunglyndi. Almennt er talið að slík lyf, sé talið nauðsynlegt að grípa til þeirra, ættu helst einungis að hafa það hlutverk að vera viðbótarmeðferð í afmarkaðan tíma.[5] Í raun er slíkt hægara sagt en gert. Sjúklingar eru oft tregir til að hætta töku þeirra og takast í kjölfarið á við aukin kvíðaeinkenni, auk annarra fráhvarfseinkenna, á meðan þau eru tröppuð út.

Nýlega hafa kerfisbundnar greiningar (*meta-analyses*) sýnt fram á að samþætt sálfræði- og þunglyndislyfjameðferð við þunglyndi er árangursríkari en hvor meðferðin fyrir sig.[8,9] Höfundum er ekki kunnugt um rannsóknir á áhrifum benzódíazepín-lyfja á áhrif HAM við þunglyndi. Fyrstu rannsóknir bentu til að benzódíazepín-notkun gæti dregið úr áhrifum HAM[10] í meðferð kvíða. Í síðari rannsóknum kom svo fram að notkun á benzódíazepínum eftir þörfum dró enn frekar úr árangri af HAM en regluleg notkun þeirra.[4,11]

HAM er öflugri meðferð við almennri kvíðaröskun en benzódíazepínlyf og árangur af samþættri meðferð er þar svipaður og af HAM einni og sér.[12] Takmarkaður ávinningur er af því að bæta þunglyndislyfi við HAM við almennri kvíðaröskun.[13] Hvað áráttu-þráhyggjuröskun varðar, hefur ekki verið sýnt með afgerandi hætti fram á að samþætt meðferð sé betri eða síðri en þunglyndislyf eða HAM.[7] Benzódíazepín-notkun dregur úr árangri HAM við felmtursröskun[14] og þá helst ef um langtímanotkun er að ræða.[15] Í vönduðum nýlegum yfirlitsgreinum kemur fram að samþætt meðferð (HAM

og þunglyndislyf) sé árangursríkari til skemmri tíma en gefi svipaðan langtímaárangur og HAM ein og sér við felmturs- og áfallastreituröskun.[16-18]

Rauði þráðurinn í fyrri rannsóknum á meðferð kvíða virðist vera að langtíma ávinningur af samþættri meðferð með HAM og þunglyndislyfjum sé svipaður og af HAM einni, en skammtímaáhrif samþættrar meðferðar reynist í sumum tilvikum meiri. Óvissa er um hvort benzódíazepínlyf kunni að draga úr virkni HAM-meðferðar. Þau virðast ýmist hafa haft engin eða neikvæð áhrif á árangur HAM við meðferð kvíðaraskana.[11,12] Áhrif hinna náskyldu z-svefnlyfja (til dæmis zopiclone og zolpidem) á árangur HAM-meðferðar hafa nær ekkert verið rannsökuð, en þau verka á GABA-viðtaka með mjög líkri verkun og benzódíazepínlyf.

Þótt HAM-hópmeðferð hafi verið talsvert rannsökuð og ýmis afbrigði hennar litið dagsins ljós, er lítið um rannsóknir á því hver séu áhrif mikið notaðra geðlyfja á árangur af HAM-hópmeðferð.[19] Í nýlegri rannsókn var árangur af samþættri meðferð, phenelzín og HAM-hópmeðferð, borin saman við einþátta meðferð við félagskvíða. Þar reyndist samþætta meðferðin árangursríkari en hvor einþátta meðferðin fyrir sig.[20]

Markmið þessarar rannsóknar var að kanna hvort notkun algengra geðlyfja eins og SSRI/SNRI-þunglyndislyfja (SSRI= *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors;* SNRI= *Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors*), og notkun benzólyfja og z-svefnlyfja hefði truflandi áhrif á árangur ósértækrar HAM-meðferðar á námskeiðsformi við meðferð þunglyndis og kvíða. Það er afar mikilvægt að fá svör við þeirri spurningu fyrir tilvísendur og þá sem hyggjast nýta sér meðferðina, þar sem miklum fjölda einstaklinga er vísað í sambærileg HAM-námskeið árlega á Íslandi. Flestir þeirra eru sjúklingar heilsugæslunnar, en margir sækja einnig slík námskeið á göngudeild geðsviðs Landspítala. Um helmingur þeirra sem vísað er í slíka meðferð í heilsugæslunni er að taka eitt eða fleiri lyf úr ofangreindum lyfjaflokkum.

Efniviður og aðferðir

Sálfræðingar á geðsviði Landspítalans hafa á síðustu 9 árum þróað notkun HAM á námskeiðsformi í meðferð kvíða og þunglyndis fyrir 15-30 einstaklinga í senn. Námskeiðin hafa farið fram á Landspítala og heilsugæslustöðvum. Gögnum sem rannsókn þessi byggir á var safnað á HAM-námskeiðum á 7 mismunandi heilsugæslustöðvum á höfuðborgarsvæðinu og tveimur stöðvum á landsbyggðinni. Heimilislæknar og hjúkrunarfræðingar á þessum stöðvum gátu vísað sérhverjum einstaklingi 18 ára og eldri með væg til miðlungsalvarleg kvíða- og/eða þunglyndiseinkenni í meðferðina. Í hverjum meðferðarhópi voru allt að 25 manns. Þátttakendur gátu haldið áfram að sækja hefðbundna meðferð hjá sínum heilsugæslulækni meðan á HAM-meðferð stóð. Slík meðferð fólst oftast í lyfjameðferð og/eða stuðningsviðtölum. Tveir sálfræðingar sáu um HAM-meðferðina á hverri heilsugæslustöð. Leitast var við að tryggja að annar meðferðaraðilinn hefði haldið námskeiðið tvisvar eða oftar ef hinn var að halda það í fyrsta sinn. Meðferðin var í formi námskeiðs í tvær klukkustundir í senn vikulega í 5 vikur. Þeir sem heimilislæknar vísuðu í meðferðina voru boðaðir í greiningarviðtal fyrir meðferð þar sem lagt var fyrir stutt staðlað greiningarviðtal, *MINI-International Neuro- psychiatric Interview* (MINI).[21,22] Beck's Depression Inventory-II (BDI-II) þunglyndiskvarðinn[23,24] og Beck's Anxiety Inventory (BAI) kvíðakvarðinn[25,26] voru einnig lagðir fyrir þátttakendur í greiningarviðtali. Rannsóknin hlaut leyfi Persónuverndar (S2602/2005) og vísindasiðanefndar (VSNb20050900003/03-15).

Ferns konar frábendingar voru fyrir þátttöku í meðferðinni: 1) geðrofseinkenni, 2) áfengis- eða vímuefnavandi, 3) heilabilun eða önnur greindarskerðing sem truflað gæti þátttöku í HAM, 4) að vera ekki orðinn 18 ára.

Við úrvinnslu rannsóknarinnar voru einungis notaðar niðurstöður þeirra þátttakenda sem: a) reyndust hafa þunglyndis- og/eða kvíðagreiningu samkvæmt MINI, eða skoruðu yfir viðmiðunarmörkum á BDI-II (>13 stig) eða BAI (>9 stig) og b) mættu að minnsta kosti í einn meðferðartíma, og svöruðu spurningalistum. Á því þriggja ára tímabili, 2005-2007, sem gögnunum var safnað uppfylltu 355 manns þessi skilyrði og voru niðurstöður þeirra notaðar í úrvinnslunni. Meðalaldur þátttakenda var 38,6 ár (staðalfrávik 13,0 ár; spönn: 18-73 ára). Konur voru 303 (85%) en karlar 52 (15%).

Þátttakendur voru flokkaðir eftir því hvort þeir tóku geðlyf eða ekki og þá hvaða geðlyf þeir notuðu. Af þeim 355 einstaklingum sem notaðir voru í úrvinnslunni voru 108 á SSRI/SNRI þunglyndislyfi, 29 á benzódíazepínlyfi og/eða z-svefnlyfi, 42 einstaklingar á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi og einnig á benzódíazepínlyfi og/eða z-lyfi, alls 179 manns. Nær jafnmargir, 176 einstaklingar, tóku ekki lyf úr þessum algengu lyfjaflokkum.

Þeir sem tóku sértæka serótónín endurupptökuhamlara (SSRI) eða serótónín og noradrenalín endurupptökuhamlara (SNRI) voru flokkaðir saman í einn hóp, þar sem lyfin í þessum flokkum eru mest notuðu þunglyndislyf á Íslandi[27] auk þess sem virkni þeirra og virknisetur eru fremur svipuð í algengustu skammtastærðum. Fjöldi einstaklinga á öðrum þunglyndislyfjum reyndist of lítill til að hægt væri að meta sérstaklega hvort áhrif þeirra væru frábrugðin áhrifum SSRI/SNRI-lyfja.

Í ljósi niðurstaðna fyrri rannsókna á áhrifum benzódíazepína á einstaklings-HAM voru þeir sem voru á lyfjum úr flokki benzódíazepína og/eða benzódíazepín-skyldra svefnlyfja, z-lyfja, sem tengjast sömu GABA-viðtökum og hafa lík lyfhrif flokkaðir saman í einn hóp til að auka styrk (*power*) í samanburði einstakra undirhópa. Ekki var greint á milli tegunda lyfja innan flokkanna.

Ofangreindir lyfjaflokkar voru skoðaðir sérstaklega þar sem í þeim er að finna þau lyf sem eru langmest notuð hér á landi í lyfjameðferð við vægum til miðlungsalvarlegum þunglyndis- og kvíðaröskunum og í meðferð svefnröskunar sem oft fylgir slíkum veikindum.[28]

Árangur meðferðarinnar var mældur með Beck's þunglyndis- (BDI-II) og kvíðakvörðum (BAI) en þessir listar voru lagðir fyrir þátttakendur í greiningarviðtali, fyrsta, þriðja og fimmta meðferðartíma. Notast var við svokallaða "last observation carried forward"-aðferð (LOCF) þar sem fyrsta og síðasta mæling voru bornar saman, óháð því hvenær síðasta mælingin var gerð. Leyft var að ekki væri merkt við allt að 15% atriða í BDI-II og BAI. Ef gildi vantaði var meðaltal annarra gilda reiknað og sett inn fyrir það gildi sem vantaði. Breytingar á meðaltalsskori þeirra sem voru á SSRI/SNRI-lyfjum og þeirra sem voru á benzódíazepínum eða z-lyfjum voru borin saman við breytingar á skori þeirra sem ekki voru á slíkum lyfjum. Í 5 tilfellum slepptu þátttakendur að svara fjórum eða fleiri atriðum á BAI-sjálfsmatskvarðanum. Vegna

Tafla I. *Meðaltöl (M) og staðalfrávik (SF) fyrir og eftir ósértæka HAM-hópmeðferð á sjúklingum heilsugæslunnar með Becks-þunglyndiskvarða, BDI-II, og Becks-kvíðakvarða, BAI.*

BDI-II	Ekki umrædd lyf* (N=176)		Benzólyf/z lyf (N=29)		SSRI/SNRI lyf (N=108)		Benzó/z + SSRI/SNRI (N=42)	
	M	Sf	M	Sf	M	Sf	M	Sf
Upphaf	23,43	9,57	18,35	8,66	25,97	10,34	24,87	10,19
Lok	17,58	11,92	12,68	8,95	16,27	11,63	20,03	12,16
BAI	Ekki umrædd lyf* (N=175)		Benzólyf/z lyf (N=28)		SSRI/SNRI lyf (N=106)		Benzó/z + SSRI/SNRI (N=41)	
	M	Sf	M	Sf	M	Sf	M	Sf
Upphaf	18,84	11,49	16,76	8,85	20,74	11,99	22,87	12,39
Lok	13,47	10,82	13,37	9,33	13,97	10,01	16,77	13,21

* Ekki á benzólyfjum, z-svefnlyfjum, SSRI/SNRI-lyfjum

þessa var ekki hægt að notast við heildarskor listans við úrvinnslu á BAI-niðurstöðum þeirra. Tveir af þessum 5 einstaklingum sem skiluðu ekki inn fullgildum BAI-listum voru á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi, einn á benzó- og/eða z-lyfi, einn einstaklingur var á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi og einnig á benzódíazepínlyfi og/eða z-lyfi og einn tók ekki lyf úr þessum flokkum (tafla I).

Notast var við fervikagreiningu/marghliða dreifigreiningu (ANOVA/ANCOVA) og Gabriels eftir-á próf (*post hoc test*) við úrvinnslu gagnanna, þar sem breyting var mæld á meðaltalsskori í upphafi meðferðar og við eftirfylgd milli ofangreindra hópa. Tölfræðilegt marktæki tvískotta (*two-tailed*) p-gilda var sett við $<0,05$. Allir útreikningar voru gerðir í tölfræðiforritinu SPSS, útgáfu 12.1.

Niðurstöður

Á því þriggja ára tímabili sem gögnunum var safnað tóku 557 einstaklingar þátt í 5 vikna HAM-námskeiðum í heilsugæslunni. Af þeim skiluðu 355 einstaklingar BDI-II kvarða og 350 einstaklingar BAI-kvarða tvisvar eða oftar. Tölulegar niðurstöður rannsóknarinnar eru dregnar saman í töflu I. Þar má finna meðaltalsskor hinna fjögurra undirflokka úrtaksins á BDI-II og BAI-kvörðunum í upphafi meðferðar og við síðustu mælingu.

Þunglyndiseinkenni (BDI-II)

Munur var á upphafskorum á BDI-II milli hópa ($F(3,351)=4,19$, $p>0,05$). Niðurstöður Gabriels eftir-á prófs (*post hoc test*) sýndu að þunglyndiseinkenni þeirra sem voru á benzódíazepínlyfi og/eða z-lyfi voru marktækt lægri við upphaf meðferðar heldur en þeirra sem voru á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi ($p=0,002$) og þeirra sem ekki tóku lyf úr þessum algengu lyfjaflokkum ($p=0,045$). Ekki var munur á þunglyndiseinkennum í upphafi meðferðar milli annarra hópa ($p>0,05$). Megináhrif HAM-meðferðar í námskeiðsformi voru marktæk ($F(1,351)=92,96$, $p<0,001$), skor allra þátttakenda á BDI-II þunglyndiskvarðanum voru marktækt lægri í lok meðferðar en við upphaf hennar.

Skoðað var hvort samvirkni væri milli árangurs meðferðar og lyfjaflokka. Marktæk samvirkni reyndist til staðar milli minnkunar á þunglyndiseinkennum frá upphafsmælingu á BDI-II til lokamælingar og undirhópa ($F(3,351)=4,22$, $p<0,05$). Árangur meðferðarinnar var því ekki hinn sami í öllum hópunum. Gert var Gabriel-eftir-á-próf til að greina á milli hvaða hópamunur væri á árangri. Niðurstöður prófsins sýndu að árangur þunglyndismeðferðarinnar var marktækt betri hjá þátttakendum sem tóku SSRI/SNRI-þunglyndislyf en þeim sem voru ekki á slíkum lyfjum ($p=0,01$). Einnig var marktækt meiri árangur hjá þeim sem voru á SSRI/SRNI þunglyndislyfi en hjá hinum sem einnig voru á SSRI/SRNI-lyfi en jafnframt á benzó- og/eða z-svefnlyfi ($p=0,037$). Ekki reyndist marktækur munur á árangri milli annarra hópa. Taka verður fram að hópur þeirra sem tók benzó- og/eða z-lyf en ekki SSRI/SNRI-lyf var langfámennastur og kann ástæða þess að ekki fannst munur á breytingaskori þess hóps og þeirra sem taka SSRI/SNRI-lyf að vera að styrkur prófsins sé ekki nægur vegna fárra þátttakenda í fyrrnefnda hópnum.

Mynd 1 sýnir breytingar á BDI-II skori fyrir og eftir hópmeðferð. Á myndinni má sjá að meðaltalslækkun skors þeirra sem voru á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi en ekki á benzólyfi eða z-svefnlyfi var tæplega tvöfalt meiri en lækkun skora þeirra sem voru í öðrum flokkum úrtaksins. Af niðurstöðunum má því álykta að HAM-meðferð í námskeiðsformi skili árangri en ef til vill meiri árangri hjá fólki sem er einnig á SSRI/SNRI-þunglyndislyfi samanborið við þá sem ekki eru á umræddum lyfjum eða eru á SSRI/SNRI-lyfi en taka jafnframt benzó- og/eða z-svefnlyf. Ekki er hægt að álykta að meðferðin skili þeim sem eru ekki á SSRI/SNRI-lyfjum betri árangri en þeim sem eru á benzó- og/eða z-lyfi, hvort sem SSRI/SNRI-lyf eru tekin samhliða benzó- og/eða z-lyfi eða ekki.

Mynd 1. *Skor á BDI-II fyrir og eftir meðferð, greint eftir undirhópum.*

Mynd 2. *Skor á BAI fyrir og eftir meðferð, greint eftir undirhópum.*

Kvíðaeinkenni (BAI)

Ekki var marktækur munur á upphafsskorum á BAI milli hópa ($F(3,346)=2,11$, $p>0,099$) en munurinn var þó ekki langt frá mörkum marktektar. Megináhrif meðferðar voru marktæk ($F(1,346)=60,2$, $p<0,001$). Skor þátttakenda á BAI-kvíðaskalanum voru marktækt lægri í lok meðferðar en við upphaf meðferðar. Metið var hvort samvirkni væri milli árangurs meðferðar og lyfjaflokka. Ekki kom fram marktæk samvirkni á milli breytingaskors á BAI og einstakra undirhópa ($F(3,346)=0,97$, $p=0,41$). Árangur meðferðar reyndist því sambærilegur hvað varðar breytingar á kvíða fyrir einstaka hópa.

Mynd 2 sýnir breytingar á skorum fyrir og eftir lyfjameðferð. Á myndinni má sjá að lækkun á BAI-skorum reyndist sambærileg fyrir einstaka undirhópa. Minnkun kvíðaeinkenna er þó aðeins minni hjá hópnum sem er á benzólyfjum og/eða z-lyfjum en hinum hópunum, þótt það nái ekki marktækni, en jafnframt er styrkur kvíðaeinkenna minnstur hjá þeim hópi í upphafi. Af niðurstöðum má því álykta að meðferðin hafi sambærileg áhrif á kvíðaeinkenni óháð undirhópum.

Einnig var gerð dreifigreining þar sem bornir voru saman þeir sem voru á SSRI/SNRI-lyfi og þeir sem ekki voru á þeim lyfjum, óháð því hvort einstaklingar í samanburðarhópnum væru á benzódíazepínum/z-lyfjum eða ekki. Jafnframt voru breytingar á meðaltalsskori einstaklinga á benzódíazepínum/z-lyfjum bornar saman við skor þeirra sem ekki voru á þeim lyfjum, óháð þunglyndislyfjanotkun. Sambærilegar niðurstöður fengust þar og í ofangreindum eftir-á prófum.

Umræða

Eins og kemur fram í inngangi hefur samþætt meðferð lyfja og HAM sem einstaklingsmeðferðar verið mikið rannsökuð. Í rannsókn okkar var HAM-meðferðin á námskeiðsformi, ætluð allt að 25 manns í senn. Ekki hefur áður verið rannsakað, svo að höfundar viti til, hvort notkun þunglyndislyfja og róandi lyfja hafi áhrif á þetta hagkvæma meðferðarform HAM líkt og gert hefur verið í tilviki einstaklings-HAM. Þó mætti ætla að áhrifin kynnu að vera svipuð þar sem hugmyndafræðin bak við HAM-einstaklingsmeðferð og HAM-hópmeðferð á námskeiðum er sú sama.

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru að hugræn atferlismeðferð á námskeiðsformi virðist gagnast einstaklingum með vægan til miðlungsalvarlegan kvíða- og þunglyndisvanda, hvort sem þeir taka einnig SSRI/SNRI þunglyndislyf og/eða benzódíazepínlyf/z-svefnlyf.

Á BDI-II þunglyndiskvarða var marktækt meiri lækkun á skori þeirra sem voru á SSRI/SNRI-þunglyndislyfjum en hjá þeim sem ekki voru á slíkum lyfjum. Er það í takt við niðurstöður fyrri samanburðarrannsókna og kerfisbundinnar greiningar á einstaklings-HAM.[6,7] Tilvísun í HAM á námskeiðsformi er því alls ekki frábending fyrir því að hefja þunglyndismeðferð með SSRI/SNRI-lyfi, telji læknir þörf á því, til að mynda ef talsverð bið er eftir að námskeið hefjist. Með tilliti til þunglyndiseinkenna virtist það auka árangur HAM-námskeiðsins að einstaklingurinn væri á slíkum lyfjum á sama tíma og HAM-námskeiðið átti sér stað. Á móti þeim viðbótarávinningi verður hins vegar að vega þætti eins og aukaverkanir og kostnað af töku þunglyndislyfjanna.

Þeir sem tóku bæði þunglyndis- og benzódíazepínlyf/z-lyf náðu lakari svörun í meðferð þunglyndis en þeir sem tóku þunglyndislyf en ekki benzódíazepínlyf/z-lyf. Hér ber þó að taka fram að það er ólíklegt að þeir hópar séu fyllilega sambærilegir þar sem ekki er um tvíblinda slembirannsókn að ræða. Þessar niðurstöður benda þó til þess að það kunni að vera skynsamlegt að forðast að bæta benzódíazepín eða z-lyfjum við þunglyndislyfjameðferð einstaklinga með þunglyndiseinkenni ef vísa á þeim í HAM-meðferð á námskeiðsformi.

Hvað kvíðaeinkenni varðar fundum við ekki marktækan mun á meðferðarárangri milli þeirra sem voru á SSRI-/SNRI-þunglyndislyfjum og hinna sem ekki voru á slíkum lyfjum. Ekki kom heldur fram marktækur munur á árangri þeirra sem voru á benzódíazepínlyfjum og/eða z-lyfjum og þeirra sem ekki tóku slík lyf meðan á HAM-meðferð stóð. Er það í takt við það sem sumar fyrri rannsóknir á einstaklings-HAM hafa sýnt hvað benzódíazepínlyfin varðar.[10] Hafa ber þó í huga að smæð benzódíazepín-hópsins getur haft áhrif á þær niðurstöður vegna lítils styrks tölfræðinnar fyrir fámennan hóp. Hins vegar er færsla (*trend*) í átt að lakari árangri af meðferðinni hjá einstaklingum á benzódíazepínlyfjum sem sjá má á minni lækkun á BAI-skorum þeirra en hinna sem ekki eru á slíkum lyfjum. Niðurstöður þessarar rannsóknar mæla því ekki gegn fyrri niðurstöðum og klínískum leiðbeiningum um að halda notkun á benzódíazepínlyfjum í lágmarki við meðferð kvíðaraskana, og séu þau notuð, að reyna þá að takmarka notkun þeirra við skammtímameðferð.[12,13]

Það er vissulega veikleiki í rannsókninni að um þriðjungur (202) þeirra sem upphaflega tók þátt í meðferðinni skilaði ekki BDI-II eða BAI-spurningarlistum tvisvar eða oftar og nýttust svör þeirra því ekki í þessum hluta rannsóknarinnar. Það er þó brottfallshlutfall sem þarf ekki að koma á óvart í rannsókn sem gerð er sem hluti af almennri heilbrigðisþjónustu á vegum heilsugæslunnar. Aftur á móti er það styrkleiki rannsóknarinnar að heildarfjöldi þátttakenda var mikill. Fáar erlendar rannsóknir þar sem slíkt meðferðarform er metið hafa náð að safna slíkum fjölda þátttakenda.

Áhugavert er að fremur fáir af þeim sem var vísað í meðferðina voru að nota benzódíazepínlyf eða z-lyf. Einnig er það styrkur rannsóknarinnar að hún er gerð við sömu aðstæður og áætlað er að veita meðferðina við til lengri tíma. Meðferðin verður áfram veitt við vægum til miðlungsalvarlegum þunglyndis- og kvíðavanda af sálfræðingum sem hafa allir fengið sömu þjálfun og með sama sniði í heilsugæslu hér á landi. Einnig telst það styrkleiki

að þátttakendum var ekki ljóst að áhrif lyfjameðferðar á árangur yrðu metin. Því er ólíklegt að lyfjanotkun þeirra hafi litað sjálfsmat þeirra á BAI og BDI-II-kvörðunum.

Í rannsókninni var lagt upp með að skoða ávinning af HAM á námskeiðsformi og hvort notkun algengra þunglyndislyfja, róandi lyfja og algengustu svefnlyfja hefði mögulega neikvæð áhrif á þann ávinning. Niðurstöðurnar sýna að þátttakendur hafa marktækan ávinning af meðferðinni og að notkun ofangreindra lyfja er ekki frábending fyrir HAM-hópmeðferð í heilsugæslunni hér á landi, enda reyndist árangur þunglyndismeðferðar raunar mestur hjá þeim sem einnig taka þunglyndislyf.

Þakkir

Höfundar þakka Ástu Jónasdóttur, Margréti Ólafíu Tómasdóttur og Maríu Hrönn Nikulásdóttur hjálp við gagnasöfnun og ritrýnum fyrir margar góðar ábendingar. Einnig viljum við þakka Baldri Heiðari Sigurðssyni aðstoð við tölfræðiúrvinnslu. Að lokum þökkum við sálfræðingum á geðsviði, starfsfólki heilsugæslunnar og þeim fjölmörgu sjúklingum sem komu að rannsókninni með einum eða öðrum hætti fyrir þeirra mikilvæga framlag og gott samstarf.

Heimildir

1. Sigurðsson E, Ólafsdóttir Þ, Gottfreðsson M. Public views on antidepressant treatment: lessons from a national survey. Nord J Psychiatry 2008; 62: 374-8.
2. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. J Clin Psychiatry 2008; 69: 1675-85.
3. Sighvatsson MB, Kristjansdottir H, Sigurdsson E, Sigurdsson JF. Gagnsemi hugrænnar atferlismeðferðar við lyndis- og kvíðaröskunum hjá fullorðnum. Læknablaðið 2011; 97: 613-9.
4. Thase ME, Friedman ES. Is psychotherapy an effective treatment for melancholia and other severe depressive states? J Affect Disord 1999; 54: 1-19.
5. National Institute for Health and Care Excellence 2009. The treatment and management of depression in adults. CG90. National Institute for Health and Care Excellence, London.
6. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 409-16.
7. Black D. Efficacy of Combined Pharmacotherapy and Psychotherapy versus Monotherapy in the Treatment of Anxiety Disorders. CNS Spectr 2006; 11: 10: 29-33.
8. Cujipers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the Treatment of Depressive Disorders in adults: A Meta-Analysis. J Clin Psychiatry 2009; 70: 1219-29.
9. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psycosocial treatment for depression: a systematic review. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 714-9.
10. Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, O'Sullivan G, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. Br J Psychiatry 1993; 162: 776-87.
11. Westra HA, Stewart SH: CBT and pharmacotherapy: complimentary or contradictory approaches ot the treatment of anxiety? J Clin Psychiatry 1998; 18: 307-40.
12. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. Br J Gen Pract 1990; 40: 289-94.
13. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Rüther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. World J Biol Psychiatry 2007; 8: 175-87.
14. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. BMC Psychiatry 2007; 5: 18.
15. National Institute for Health and Care Excellence 2011. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. CG113. National Institute for Health and Care Excellence, London.
16. Furukawa TA, Churchill R, Watanabe N. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia (Review). Cochr Datab Syst Rev 2007; 4: 467-8601.
17. Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochr Datab Syst Rev 2010; 6: 7.
18. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, van Hout WJ, Visser S, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. J Clin Psychiatry 2010; 71: 574-86.
19. Hans E, Hillier W. Effectiveness of and dropout from outpatient cognitive behavioral therapy for adult unipolar depression: a meta-analysis of nonrandomized effectiveness studies. J Consult Clin Psychol 2013; 81: 75-88.
20. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for socialanxiety disorder. Arch Gen Psyciatry 2010; 67: 286-95.
21. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 20: 22-33; quiz 34-57.
22. Sigurdsson, BH. Comparison between two standardised psychiatric interviews and two self-report measures: MINI, CIDI, PHQ and DASS (Cand Psych). University of Iceland, Reykjavík 2008.
23. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck Depression Inventory II: Manual (2nd ed.). The Psychological Corporation, Harcourt, Brace, and Company, Boston 1996.
24. Arnarson TO, Olason DT, Smari J, Sigurdsson JF. The Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II): psychometric properties in Icelandic student and patient populations. Nord J Psychiatry 2008; 62: 360-5.
25. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety. Psychometric properties. J Consult Clin Psychol 1988; 56: 893-7.
26. Sæmundsson BR, Thorsdottir F, Kristjansdottir H, Olason DÞ, Smari J, Sigurdsson JF. Psychometric properties of the Icelandic version of the Beck Anxiety Inventory in a clinical and a student population. Eur J Psychol Assess 2011; 27: 133-41.
27. Helgason T, Tomasson H, Zoëga T. Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. Br J Psychiatry 2004; 184: 157-62.
28. sjukra.is/lyf-og-hjalpartaeki/lyf/skyrslur-um-lyfjakostnad/ - maí 2013

ENGLISH SUMMARY

The effect of antidepressants and sedatives on the efficacy of transdiagnostic cognitive behavioral therapy in groups in primary care

Eriksson EBS[1,2], Kristjansdottir H[2,3,4], Sigurdsson JF[2,4], Agnarsdottir A[2], Sigurdsson E[2,4]

Background: Cognitive behavioral therapy (CBT) and SSRI/SNRI antidepressants have proven to be effective treatments for anxiety and depression. The gain from combined CBT and antidepressant therapy has in some studies been greater than from monotherapy. Benzodiazepines may interfere with the efficacy of individual CBT-treatment. We examined the effects of SSRI/SNRI antidepressants and the effects of benzodiazepines/z-drugs on the efficacy of group CBT (gCBT) in primary care.
Material and methods: Primary outcome measures were the Beck's Depression Inventory II (BDI-II) and the Beck's Anxiety Inventory (BAI) scores before treatment and after the last session. The last observed score was carried forward and compared to the initial score for each individual, irrespective of the timing of the last score (LOCF). Mean change of scores was compared between groups of individuals on or not on SSRI/SNRI antidepressants and/or benzodiazepines/z-drugs.
Results: Over three years 557 subjects participated in a 5 week-long gCBT. Of these 355 returned BDI-II and 350 returned BAI at least twice. The mean score on SSRI/SNRI or benzo/z-drugs fell significantly both for those on combined treatment (medication and gCBT) and those who only received gCBT. Combined treatment with SSRI/SNRI and gCBT led to a greater fall in depressive symptoms compared to gCBT monotherapy. The efficacy of such combined treatment was less for those who also were prescribed benzodiazepines and/or z-drugs.
Conclusions: Group CBT significantly improved symptoms of anxiety and depression in primary care. The improvement was not reduced by concomitant use of SSRI/SNRI antidepressants nor of benzodiazepines/z-hypnotics. The use of such medication is therefore not contraindicated for gCBT participants, at least not short term. Adding SSRIs or SNRIs to gCBT led to greater efficacy in reducing depressive symptom though the efficacy of such combined treatment was less for those who were also prescribed benzodiazepines and/or z-hypnotics.

Key words: *Group-CBT, transdiagnostic CBT, antidepressants, benzodiazepines, anxiety, depression.*

Correspondence: *Engilbert Sigurdsson, engilbs@landspitali.is*

[1]*Institute of Psychiatry, King's College University,* [2]*Mental Health Services, Landspítali-The National University Hospital of Iceland.,* [3]*Reykjavík University,* [4]*Faculty of Medicine, University of Iceland*