

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ

Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

- 343/2021. (VI. 16.) Korm. rendelet a járványügyi készültség bevezetéséről szóló 283/2020. (VI. 17.) Korm. rendelet módosításáról 966
- 344/2021. (VI. 18.) Korm. rendelet a SARS-CoV-2 koronavírus-világjárvány következményeinek elhárításában részt vevő foglalkoztatottakat megillető pótszabadságról szóló 327/2021. (VI. 10.) Korm. rendelet módosításáról 967
- 1389/2021. (VI. 18.) Korm. határozat a fővárosi és Pest megyei járóbeteg-szakellátás fejlesztésének az Egészséges Budapest Program, valamint a Pest Megyei Területfejlesztési Program keretében történő további megvalósításáról szóló 1970/2017. (XII. 19.) Korm. határozat módosításáról 968

III. RÉSZ Miniszterelnöki, emberi erőforrás és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a major (unipoláris) depresszív zavar diagnosztikai és terápiás irányelveiről 970
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a súlyos koponya/agysérültek ellátásáról, a koponyasérültek osztályozásáról 1032
- Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról 1075

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

- Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 1076

I. RÉSZ

Személyi rész

II. RÉSZ

Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

A Kormány 343/2021. (VI. 16.) Korm. rendelete a járványügyi készültség bevezetéséről szóló 283/2020. (VI. 17.) Korm. rendelet módosításáról

A Kormány az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 247. § (1b) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján, az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

- 1. §** A járványügyi készültség bevezetéséről szóló 283/2020. (VI. 17.) Korm. rendelet 3. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:
„3. § Ez a rendelet 2021. december 18-án hatályát veszti.”
- 2. §** Ez a rendelet 2021. június 17-én lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

**A Kormány 344/2021. (VI. 18.) Korm. rendelete
a SARS-CoV-2 koronavírus-világjárvány következményeinek elhárításában részt vevő foglalkoztatottakat
megillető pótszabadságról szóló 327/2021. (VI. 10.) Korm. rendelet módosításáról**

A Kormány az Alaptörvény 53. cikk (2) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében, figyelemmel a katasztrófavédelemről és a hozzá kapcsolódó egyes törvények módosításáról szóló 2011. évi CXXVIII. törvény 51/A. §-ára, az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

- 1. §** A SARS-CoV-2 koronavírus-világjárvány következményeinek elhárításában részt vevő foglalkoztatottakat megillető pótszabadságról szóló 327/2021. (VI. 10.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R.) 1. § (1) bekezdése a következő g) ponttal egészül ki:
(E rendelet alkalmazásában foglalkoztatott)
„g) a Nemzeti Népegészségügyi Központnál”
(foglalkoztatott személy.)
- 2. §** Az R. 1. § (3) bekezdés b) pontjában a „c), d) és f) pontja” szövegrész helyébe a „c), d), f) és g) pontja” szöveg lép.
- 3. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő napon lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

**A Kormány 1389/2021. (VI. 18.) Korm. határozata
a fővárosi és Pest megyei járóbeteg-szakellátás fejlesztésének az Egészséges Budapest Program,
valamint a Pest Megyei Területfejlesztési Program keretében történő további megvalósításáról szóló
1970/2017. (XII. 19.) Korm. határozat módosításáról**

1. A Kormány egyetért azzal, hogy a fővárosi és Pest megyei járóbeteg-szakellátás fejlesztésének az Egészséges Budapest Program, valamint a Pest Megyei Területfejlesztési Program keretében történő további megvalósításáról szóló 1970/2017. (XII. 19.) Korm. határozat (a továbbiakban: Határozat) 4. pont d) alpontjában foglaltaktól eltérően, a 2021. évben 1 235 706 044 forint kerüljön biztosításra a Határozat 1. mellékletében foglalt beruházások megvalósításához.
2. A Határozat 1. melléklete az 1. melléklet szerint módosul.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

1. melléklet az 1389/2021. (VI. 18.) Korm. határozathoz

1. A Határozat 1. mellékletében foglalt táblázat 9. sora helyébe a következő sor lép:

[Fejlesztést igénylő szakrendelő és fejlesztés megnevezése]	Fejlesztés rövid szakmai tartalma	Fejlesztési források megoszlása (Ft)		Fejlesztés teljes bruttó összege (Ft)
		Önkormányzat	Egészséges Budapest Program	
9. Dunakeszi Szakorvosi Rendelőintézet belső felújítása, korszerűsítése	Szakrendelő-épület belső felújítása, pszichiátriai gondozó korszerűsítése, orvostechnikai eszközök fejlesztése, felvonók cseréje, digitáliskép-alkotó rendszer kialakítása	220 048 161 (Dunakeszi Város Önkormányzata)	1 980 433 451	2 200 481 612

2. A Határozat 1. mellékletében foglalt táblázat, „ÖSSZESEN” megjelölésű sora helyébe a következő sor lép:

[Fejlesztést igénylő szakrendelő és fejlesztés megnevezése]	Fejlesztés rövid szakmai tartalma	Fejlesztési források megoszlása (Ft)		Fejlesztés teljes bruttó összege (Ft)
		Önkormányzat	Egészséges Budapest Program	
ÖSSZESEN		2 767 512 786	18 659 176 672	21 426 689 458

III. RÉSZ

Miniszterelnöki, emberi erőforrás és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ

Útmutatók

V. RÉSZ

Közlemények

**Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve
a major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelvek**

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002085
Érvényesség időtartama: 2024. június 25.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

Pszichiátria Tagozat

Prof. Dr. Kéri Szabolcs, pszichiáter, orvosi rehabilitáció szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Döme Péter, Ph.D., pszichiáter, szakmai koordinátor, szerző

Prof. Dr. Rihmer Zoltán, Ph.D., D.Sc., pszichiáter, neurológus és klinikai farmakológus, társszerző

Prof. Dr. Bitter István, Ph.D., D.Sc., pszichiáter, neurológus és klinikai farmakológus, társszerző

Dr. Gonda Xénia, Ph.D., klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta, társszerző

Dr. Herold Róbert, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző

Prof. Dr. Kurimay Tamás, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, addiktológus, orvosi rehabilitáció szakorvosa, társszerző

Dr. Osváth Péter, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző

Prof. Dr. Purebl György, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző

Dr. Szekeres György, Ph.D., pszichiáter, igazságügyi pszichiáter, orvosi rehabilitáció szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai Szakpszichológia és Pszichoterapeuta Klinikai Szakpszichológus Tagozat

Dr. Kovács Péter, klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológus, elnök, véleményező

2. Pszichoterápia (szakorvosi képesítéssel) Tagozat

Prof. Dr. Németh Attila, pszichiáter, pszichoterapeuta, addiktológus, orvosi rehabilitáció szakorvosa, elnök, véleményező

3. Háziiorvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezetek tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR**Egészségügyi kérdéskör:**

Major depresszív zavar (unipoláris depresszió).

Ellátási folyamat szakasza(i):

1. diagnosztika és kezelés;
2. gondozás.

Érintett ellátottak köre:

Az unipoláris depresszió tüneteit mutató felnőttkorú lakosság.

Érintett ellátók köre**Szakterület:**

1800 pszichiátria
 1804 pszichiátriai rehabilitáció
 1805 pszichoterápia
 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia
 7104 pszichoterápia (klinikai szakpszichológusi képesítéssel)
 4601 központi ügyelet
 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás
 6301 háziorvosi ellátás

Ellátási forma:

J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés
 J7 járóbeteg-szakellátás, gondozás
 F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
 F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás
 F4 fekvőbeteg-szakellátás, rehabilitációs ellátás
 F5 fekvőbeteg-szakellátás, nappali kórházi ellátás
 F6 sürgősségi ellátás
 D1 diagnosztika

Progresszivitási szint: I. – III.**Egyéb specifikáció:** Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Depresszió: a hangulati élet tartós, negatív irányú változásával járó betegség, amelynek klinikai képét az affektív, a kognitív, a vegetatív, illetve a szomatikus tünetek, esetenként igen változatos kombinációja alkotja. A depresszió orvosi értelemben vett betegség és nem azonos a nemkívánatos külső (környezeti és társadalmi) tényezők által okozott rossz egyéni közérzettel. A depresszió számos biológiai eltéréssel járhat együtt (például tartósan emelkedett szérumszint és következményes hippocampus atrofia, csökkent központi idegrendszeri szerotonin/noradrenalin/dopamin forgalom, megrövidült REM-latencia, inflammációra utaló jelek stb.) [1–4].

Major depresszió: diagnózisához meghatározott számú tünetnek, meghatározott ideig kell fennállnia. Az unipoláris depressziós epizód súlyossága mindkét betegségeosztályozó rendszerben kikódolható [a DSM-5-ben a súlyosság mértéke, mint az epizód „jelölője” („specifier”-e) tüntethető fel, míg a BNO-10-ben külön kódok szolgálnak az eltérő súlyosságú epizódok megjelölésére]. Ugyancsak mindkét rendszerben külön kódolható az egyszeri/rekurrens jellege a depressziós epizódnak.

Disztímia: ha a depressziós tünetek krónikusak, azaz éveken át, tartósan jelen vannak disztímiáról (a DSM-5-ben perzisztáló depresszív zavarról, mely a DSM-IV krónikus major depresszió és disztímia kategóriáinak ötvözésével jött létre) beszélünk [1, 5–10].

Differenciáldiagnosztika: a major depressziós tünetegyüttest kiválthatják szomatikus megbetegedések, illetve drog- és gyógyszerhasználat is, így fontos, hogy a differenciáldiagnosztikai gondolkodás ne csak a pszichiátriai diagnózisokra terjedjen ki, hanem a depresszió lehetséges okaiként számontartott szomatikus problémákra, illetve a szer/gyógyszerhasználatra is, egyrészt azért, mert a betegségeosztályozó rendszerek (DSM, BNO) lehetőséget adnak rá, sőt igénylik is, hogy az ilyen, ismert kiváltó okkal rendelkező esetekben jelöljük az adott kiváltó okot (amihez külön kódok állnak rendelkezésre), másrészt azért, mert ezeknek az eseteknek a terápiája bizonyos pontokon eltérhet az „idiopátiás” (más nomenklaturák szerint „endogén” vagy „primer”) esetekétől [7, 11]. Fontos hangsúlyozni, hogy a depresszió mind a tünettant, mind az etiopatogenezist tekintve meglehetősen *heterogén*, vagyis nem létezik egy minden beteg állapotát magyarázni képes egységes hipotézis. A tünettani heterogenitás szemléltetésére példaként említjük, hogy a DSM-5 kritériumok szerinti major depresszív epizód 227 féle tünetkombináció mellett állapítható meg. Valószínűleg ez a klinikai és etiológiai sokszínűség lehet az oka annak, hogy a depresszió kezelésére szolgáló különféle módszerek hatékonysága messze elmarad az ideáltól [12, 13].

2. Rövidítések

ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar;

APA: Amerikai Pszichiátriai Társaság (**American Psychiatric Association**);

BNO-10: Betegségek Nemzetközi Osztályozása, 10. kiadás;

BPSD: demenciához társuló viselkedési és pszichés tünetek (**behavioral and psychological symptoms of dementia**);

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments;

CBT: kognitív viselkedésterápia (**cognitive behavioral therapy**);

CPAP: folyamatos pozitív felső-légúti nyomást biztosító terápia (**continuous positive airway pressure**);

CRP: C-reaktív protein;

DALY (Disability-Adjusted Life Years): egészségkárosodással korrigált életévek, mely a korai halálozás következtében elvesztett potencióális életévek (YLL – Years of life lost) és az egészségkárosodásban leélt életévek (YLD – Years lived with disability) összege, azaz $DALY = YLL + YLD$. Ennek megfelelően egy „DALY” egyenlő egy olyan életévnyi veszteséggel, amit teljes egészségben lehetett volna megélni;

DBS: mély agyi stimuláció (**deep brain stimulation**);

DSM-IV TR: az Amerikai Pszichiátriai Társaság pszichiátriai zavarokat osztályozó rendszerének 2000-től 2013-ig hatályban lévő kiadása (**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text revision**);

DSM-5: az Amerikai Pszichiátriai Társaság pszichiátriai zavarokat osztályozó rendszerének 2013-óta hatályban lévő kiadása (**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition**);

EBV: Epstein-Barr vírus;

ECT:	elektrokonvulzív terápia;
EEG:	elektroencefalográfia;
EKG:	elektrokardiográfia;
EMA:	Európai Gyógyszerügynökség (E uropean M edicines A gency);
EPA:	eikozapentaénsav;
FDA:	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (<i>Food and Drug Administration</i>);
GABA:	gamma-aminovajsav (g amma- a minob u tyric a cid);
GAD:	generalizált szorongás zavar (g eneralized a nxiety d isorder);
GI:	gasztrointesztinális;
HCV:	hepatitisz C vírus;
iCBT:	internetalapú kognitív terápia (i nternet-based c ognitive b ehavioural t herapy);
IFN:	interferon;
IL:	interleukin;
IPT:	interperszonális terápia;
iTBS:	intermittáló „theta burst” stimuláció;
MAO:	<i>monoamin-oxidáz</i> ;
MAOI:	<i>monoamin-oxidáz gátlók</i> ;
MBCT:	<i>mindfulness alapú kognitív terápia (mindfulness-based cognitive therapy)</i>
MDD:	major (unipoláris) depresszív zavar;
MDE:	<i>major depressziós epizód</i> ;
MI:	motivációs interjú;
MMSE:	Mini-mentál teszt (M ini- M ental S tate E xamination);
NaSSA:	noradrenerg és specifikus szerotonerg hatású antidepresszívumok;
NHS:	National Health Service (az Egyesült Királyság állami egészségügyi rendszere);
NICE:	N ational I nstitute for H ealth C are and E xcellence (<i>az angol Egészségügyi Minisztérium kormányzattól független, az egészségügyi irányelvek készítéséért felelős szervezete</i>);
NMDA receptor:	a glutamát egyik receptora, ami az <i>N</i> -metil-D-aszparaginsav (mint az egyik agonistája) után lett elnevezve;
NNT (number needed to treat):	ez a számérték azt fejezi ki, hogy minimálisan hány beteget szükséges kezelésben részesíteni ahhoz, hogy közülük egy betegnél – a terápia eredményeként – pozitív változás következzen be;
NMS:	neuroleptikus malignus szindróma;
NSAID:	<i>nem-szteroid gyulladáscsökkentők</i> ;
NDRI:	noradrenalin-dopamin reuptake gátló típusú antidepresszívum;
OCD:	obszesszív-kompulzív zavar;
OR:	odds ratio;
PDD:	perzisztáló depresszív zavar;
PTSD:	poszttraumás stressz zavar;
RCT:	randomizált kontrollált vizsgálat;
RIMA:	a monoamin-oxidáz-A enzim reverzibilis gátlásával ható antidepresszívum;
rTMS:	repetitív transzkraniális mágneses stimuláció;
SAD:	szociális szorongás zavar;
SARI:	szerotonin receptor (2 _A és 2 _C) antagonisták és reuptake inhibitor hatású antidepresszívum (pl. trazodon);
SCID-5-PD:	strukturált klinikai interjú a DSM-5 személyiségzavarok vizsgálatára;
SGA:	második generációs antipszichotikumok (s ecund- g eneration a ntipsychotics);
SIADH:	Inadekvát ADH-szekréciós szindróma;
SNRI:	szelektív szerotonin és noradrenalin reuptake inhibitor hatású antidepresszívum;
SSRE:	szelektív szerotonin reuptake fokozó hatású antidepresszívum;
SSRI:	szelektív szerotonin reuptake inhibitor típusú antidepresszívumok;

T₃ és T₄:	pajzsmirigyhormonok (trijód-tironin, illetve tetrajód-tironin);
TCA:	triciklusos antidepresszívum;
TMS:	transzkraniális mágneses stimuláció;
TRD:	terápia-rezisztens depresszió;
TSH:	thyreoideastimuláló hormon;
VNS:	n. vagus stimuláció;
We:	vörösvérsejt-süllyedés (Westergren);
WFSBP:	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Biológiai Pszichiátriai Társaságok Világszövetsége);
WHO:	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization).

3. Bizonyítékok szintje

Jelen egészségügyi szakmai irányelvben a CANMAT irányelvekben használt **bizonyíték (evidencia) szinteket használjuk** [14]:

- 1. szint:** Az eredmények szűk konfidenciaintervallumú metaanalízis(ek)ből és/vagy több, megfelelő mintanagyságú, lehetőség szerint placebokontrollált RCT-kből származnak.
- 2. szint:** Az eredmények tág konfidenciaintervallumú metaanalízis(ek)ből és/vagy legalább egy megfelelő mintanagyságú RCT-ből származnak.
- 3. szint:** Az eredmények kis mintanagyságú RCT-kből vagy prospektív, nem randomizált, kontrollált vizsgálatból, vagy esetsorozatokból, vagy jó minőségű retrospektív vizsgálatokból származnak.
- 4. szint:** Szakértői véleményen („expert opinion”), illetve szakértői konszenzuson alapuló evidencia.

4. Ajánlások rangsorolása

Megfelel a hazai irányelvekben általánosan alkalmazott rangsorolási módszernek, vagyis a fejlesztőcsoport alapvetően a New Zealand Guidelines Group irányelv ajánlás rangsorolását alkalmazta.

Ajánlások	szint
Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	A
Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	B
Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)	C
Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)	D

A gyógyszeres és egyéb kezelési modalitások (pszichoterápia, ECT stb.) ajánlási szintjeit („erős”, „gyenge”, „feltételes” módon jelölve az erősségi rangsorolást) a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) ajánlásából vettük át [14–16]. Megjegyzés: az eredeti CANMAT ajánlások „first line treatment”-je felel meg a jelen egészségügyi szakmai irányelv „erős”, „second line treatment”-je a jelen egészségügyi szakmai irányelv „gyenge”, míg „third line treatment”-je a jelen egészségügyi szakmai irányelv „feltételes” ajánlásainak.

Ennek megfelelően:

- „erős” ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 1. vagy 2. szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.

- „**gyenge**” ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 3. (esetleg magasabb) szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.
- „**feltételes**” ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 4. (esetleg magasabb) szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.

* A „klinikai tapasztalat” általi támogatottsághoz szükséges, hogy egy bizonyítottan hatékony intervenció megvalósítható legyen, és jelentőséggel bírjon a klinikai gyakorlatban. Ennek szellemében, amennyiben egy intervenció klinikai alkalmazhatóságával kapcsolatban (pl. a mellékhatásai miatt) kétségek merülnek fel, akkor az visszasorolható egy a (hatékonyására vonatkozó evidenciaszint által indokolt) alacsonyabb „ajánlási szintre”.

A fejlesztőcsoport úgy ítélte meg, hogy CANMAT irányelv a magyar ellátórendszerben különösebb változtatások nélkül megvalósítható, kiemelve azonban, hogy egyes, a CANMAT-ban szereplő szerek (még) nem kerültek forgalomba/ nem törzkönyvezettek az unipoláris depresszió kezelésére hazánkban, illetve, hogy annak megjelenése (2016) óta új (hazánkban is törzkönyvezett) hatóanyagok jelentek meg. Ezen okok, illetve az irányelvfejlesztés során még felhasznált egyéb irányelvekben szereplő ajánlások miatt a jelen egészségügyi szakmai irányelv több ponton eltér a CANMAT-tól.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Az unipoláris depresszió előfordulási gyakorisága és egyéni, illetve társadalmi jelentősége miatt is a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. Az unipoláris major depresszió 1990-ben a világon a negyedik leggyakoribb oka volt a teljes egészségre megélhető életek elvesztésének (DALY), míg 2004-ben a harmadik helyen állt és a 2020-ra szóló előrejelzések szerint az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyet foglalja majd el [2, 17]. A legfrissebb előrejelzések még borúlátóbbak, ezek szerint 2030-ra az unipoláris depresszió és a következményes öngyilkosság lesz a DALY leggyakoribb oka [2]. A DALY egyik komponense az YLD (Years lived with disability), ami az egészségkárosodásban leélt éveket reprezentálja; 2017-ben, globális szinten a depresszív zavarok voltak a 3. leggyakoribb okai a YLD-nek [18].

Hangsúlyoznánk, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelv a többféle, a depresszív zavarok közé sorolt kórkép közül (lásd ezeket a DSM-5-nek a depresszív zavarokról szóló fejezetében) az MDD tárgyalását tekinti fő céljának, bár érinti a gyógyszer-, illetve droghasználat, illetve a szomatikus betegségek kiváltotta depresszív zavarokat is (ugyanakkor nem célja más idetartozó kórképeket, mint a disztímia, a „premenstruális diszfóriás zavar” és a „diszruptív hangulatszabályozási zavar” tárgyalni). Ugyancsak nem részletezzük az „Egyéb specifikált depresszív zavarok” közé tartozó kórképeket sem, mint például a „rövid visszatérő depresszió” [7].

A major depresszió *családi halmozódást* mutat: az MDD-ben szenvedő páciensek elsőfokú rokonai kb. 3-szor nagyobb eséllyel MDD-sek, mint azok, akiknek nincsen az elsőfokú rokonságban MDD-s beteg (Malhi és Mann, 2018). A disztímia/PDD szintén genetikailag meghatározott, mivel a betegek családjában gyakrabban fordul elő disztímia/PDD. Továbbá, az, hogy a disztímiások családtagjai közt az MDD (sőt a bipoláris zavar) is nagyon gyakori, igazolja, hogy jogos a disztímiát (a PDD-t) a hangulatzavarok (szűkebben a depresszív zavarok) közé sorolni [7, 19, 20]. Az unipoláris depresszió heritabilitása kb. 0.37, mely azt jelenti, hogy a depressziós fenotípusnak a populációban észlelhető varianciájáért (és nem az adott egyén depressziójáért) 37%-ban genetikai okok felelnek – ez az érték a pszichiátriai betegségek között is viszonylag alacsony, a szkizofrénia heritabilitása például 0.81, míg az ADHD-é és a bipoláris betegségé 0.75. Az unipoláris depressziók legfontosabb rizikótényezői a depresszió vonatkozásában: a pozitív családi anamnézis, a koragyermekkori pszichoszociális stresszorok (gyermekkori fizikális, emocionális vagy szexuális abúzusok, szülő halála, válás stb.) és a felnőttkori negatív életesemények, illetve aktuális pszichoszociális stresszorok. Depresszióra hajlamos egyéneknél (depresszió az első és/vagy másodfokú rokonok között) a negatív életesemények szignifikánsan gyakrabban váltanak ki depressziót [1, 9, 21–23].

Az unipoláris major depresszió az *egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség*. Nemzetközi adatokkal megegyezően a hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos *prevalenciája* a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% [9, 24]. Magyarországon tehát minden adott hónapban közel 200 000 major depressziós beteggel kell számolni, akik közül csak mintegy 40–45% áll jelenleg orvosi (gyógyszeres) kezelés alatt. Megjegyzendő, hogy a háziorvosi praxisokban megjelenő betegek közt a major depresszió gyakorisága valószínűleg magasabb, mint a teljes népességben mért adatok (hazánkban például a praxisokban megjelenő betegeknek a 7,3%-a szenved *aktuálisan*

major depressziós epizódban), és még magasabb ez az érték a szakellátásban [4, 25]. Fontos még megemlíteni, hogy az unipoláris depressziós betegek cca. 30-55%-a életük során, a depressziós epizód(ok) alatt, vagy azoktól függetlenül küszöbalatti hipomániás epizódot is átél, így ha ezeket a betegeket a *bipoláris spektrumba* soroljuk, az unipoláris major depressziók prevalenciája ennyivel fog csökkenni [26–30].

Az unipoláris major depresszió *nőkben* kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Bár az unipoláris major depresszió bármely *életkorban* kezdődhet, a legtöbbször a 20–30 életévek között (de cca. 40%-ban 20 éves kor alatt) indul. Az MDD-hez gyakran társulnak egyéb pszichiátriai kórképek, így többek közt szorongásos betegség, személyiség-, illetve szerhasználati zavar. A rekurrens major depresszió epizódjainak első és ismételt jelentkezése speciális szezonális mintázatot mutat (tavasszal és ősszel gyakoribb), az ún. *téli depresszió* az esetek több, mint a felében nem az unipoláris, hanem bipoláris II zavar részeként jelentkezik [1, 4, 9, 31, 32].

Érdekes módon a disztímia gyakrabban fordul elő a magas jövedelmű országokban („high income countries”), mint a közepes és alacsony jövedelmű országokban [33], míg ugyanez nem mondható el a major depresszióról, melynek a prevalenciáját hasonlóan találták a magas, közepes, illetve alacsony jövedelmű országokban [4].

Az unipoláris major depresszió az esetek nagyrésztében ismétlődő (rekurrens) vagy krónikus lefolyást mutat (egy MDD-s betegnek az élete során átlagosan kb. 5 major depressziós epizódja van, szemben a bipoláris zavarban szenvedők 8-9 major depressziós epizódjával); az ismétlődő depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb. Minél több depressziós epizódja volt már egy adott betegnek, annál valószínűbb, hogy lesznek további epizódjai is (a rekurrenciának még számos egyéb fontos rizikófaktora van, ezek közül itt egyet emelnénk ki, ez pedig a reziduális tünetek jelenléte). A nem kezelt depressziók gyakori következményei a tartós munkaképtelenség, a másodlagos alkohol/drog abúzus és dependencia, a fokozott szomatikus (kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris) morbiditás és mortalitás, valamint a kifejezetten emelkedett öngyilkossági rizikó. A nem kezelt major depressziós betegek 5-10 százaléka öngyilkosság következtében hal meg, és több, mint egyharmaduk kísérel meg szuicidiumot élete során. Ugyanakkor az antidepresszív gyógyszeres kezelésben részesülő depressziós betegek szuicid rizikója kb. 75-80 %-kal csökken. A depresszió még ma is mindenütt aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség. A fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban végzett populációs vizsgálatok szerint a major depresszióban szenvedő betegeknek csak cca. a fele áll kezelés alatt [1, 2, 4, 6, 9, 20, 34–45].

2. Felhasználói célcsoport

Ez az egészségügyi szakmai irányelv az unipoláris depresszió diagnosztizálásában és kezelésében résztvevő (elsősorban pszichiáter) szakorvosok és az egészségügy területén tevékenykedő egyéb szakdolgozók részére készült. Továbbá célja még, hogy az érintett betegeket és hozzátartozóikat is naprakész információkkal lássa el. Az egészségügyi szakmai irányelv a rendelkezésre álló bizonyítékokon és klinikai konszenzuson alapul. A klinikus az egyéni kezelési terv kidolgozásakor az egészségügyi szakmai irányelvek mellett mindig figyelembe kell, hogy vegye a rendelkezésre álló klinikai adatokat, diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, valamint a páciens (és hozzátartozói) személyes céljait. Jelen diagnosztikai és terápiás irányelv bevezetésének alapfeltétele a szakmán belüli és a szakmán kívüli kontroll, melyet egyrészt a pszichiátriai szakma, illetve az adott betegség vezető szakértői, másrészt pedig a finanszírozó és adminisztratív szervek (Emberi Erőforrások Minisztériuma, NEAK, ÁNTSZ, önkormányzatok) és civil kezdeményezések (betegjogi szervezetek, médiumok) képesek, természetesen saját kompetenciahatárukban megfelelően hatékonyan gyakorolni. Fenti lista egyúttal a felhasználói célcsoportot is megjelöli.

Jelen egészségügyi szakmai irányelv az unipoláris depressziók diagnózisában és kezelésében tudományosan bizonyított és a gyakorlat által visszaigazolt ismereteken alapul. Nem térhet ki annak tárgyalására, hogy az említett gyógyszerek közül melyik készítmény, illetve molekula, valamint azoknak melyik generikuma aktuálisan milyen BNO kórképekre regisztrált, és milyen társadalombiztosítási támogatást élvez. Az itt közölt ismeretek gyakorlati alkalmazása során minden esetben a gyógyszerkészítményekre vonatkozó hatályos szabályok, így különösen a jogszabályok és az adott gyógyszerek Magyarországon hatályos alkalmazási előírásai irányadók.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzményei:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. WFSBP Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 166–176. https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651501.2017.1306082?journalCode=ijpc20 [45]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter RJ, Singh AB, Fritz K Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. Med J Aust. 2018; 208: 175–180. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja17.00659 [88]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, Kennedy SH, Lam RW, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. Can J Psychiatry. 2016; 61: 588–603. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659276?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed& [289]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, Sareen J, Song WY, Kennedy SH, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. Can J Psychiatry. 2016; 61: 510–23. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659416?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 540–60. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659417?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [14]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, Velyvis V, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 524–39. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659418?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [16]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 576–87. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716660290?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [91]
Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Möller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S; European Psychiatric Association European Psychiatric Association Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. Eur Psychiatry, 2012; 27: 114–28. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924933811001398 [2]
Szerző(k)/Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai/elérhetőség:	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Depression in adults: recognition and management (NICE guideline CG90). Published date: October 2009. Last updated: April 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/cg90 [49]

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	American Psychiatric Association
Cím:	Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (third edition). Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2010.
Megjelenés adatai/elérhetőség:	https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf [6]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban:

Azonosító szám:	002090
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv a gyermekkori hangulatzavarok diagnosztikájáról és ellátásáról
Szerzők:	Dr. Pászthy Bea, Dr. Baji Ildikó, Dr. Kiss Enikő, Dr. Mayer László, Dr. Máté Mónika
Megjelenés adatai:	Eü.-i Közlöny, LXX. évfolyam, 7. szám, pp. 1213–1262;
Elérhetőség:	https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3130/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_hangulatzavar.pdf .

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Tünetek, diagnózisalkotás, klasszifikáció

Ajánlás1

Jelen irányelv a major depresszív zavar (illetve a „Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar”, illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében”) diagnózisainak megállapításához a DSM-5 használatát javasolja, ugyanakkor a kódolási szempontok miatt nem feledkezhetünk el a BNO-ról sem. (A)

A DSM-5 szerint a major depressziós epizód kórisméje akkor állapítható meg, ha az alábbi kilenc tünet közül minimum öt legalább két hétig fennáll (az első két tünet közül legalább az egyiknek mindenképpen jelen kell lenni): 1. a nap nagyrésztében, majdnem mindennap szomorú hangulat (gyerekekben és serdülőkben a hangulat irritált is lehet); 2. a nap nagyrésztében, majdnem mindennap az érdeklődés/örömkészség elvesztése; 3. jelentős fogyás* vagy hízás (pl. 5%-t meghaladó bármely irányú testsúlyváltozás egy hónap alatt) vagy majdnem mindennap észlelhető étvágycsökkenés/növekedés (*gyerekekben az elvárható testsúlygyarapodás elmaradását is figyelembe kell venni); 4. inszomnia vagy hiperszomnia (majdnem mindennap); 5. motoros nyugtalanság vagy gátoltság (majdnem mindennap); 6. fáradtság, anergia (majdnem mindennap); 7. értéktelenség, önvád, bűntudat érzése majdnem mindennap; 8. csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képességek (majdnem mindennap); 9. a halál gondolatával való foglalatosság, öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet. A tüneteknek elég súlyosnak kell lenniük ahhoz, hogy klinikailag jelentős stresszt okozzanak és/vagy a szociális/munkahelyi/egyéb fontos funkciókat érintő károsodást okozzanak. Látható, hogy a tünetek egyike sem specifikus (azaz patognómikus) a depresszióra, ami megmagyarázza, hogy miért kell a diagnózis kimondásához a felsorolt tünetek közül bizonyos számúnak egyidejűleg jelen lennie (ily módon a major depresszió egy tünetegyüttes, azaz egy szindróma). A DSM-5 elvárja, hogy a major depressziós epizódról további információkat is megadjunk, így jelöljük, hogy első vagy ismételt (rekurrens) epizódról van szó, továbbá jelezzük az epizód súlyosságát (enyhe, közepes, súlyos), az esetleges remisszió mértékét (részleges, teljes), a rekurrens formában az esetlegesen fennálló szezonalitást, és bizonyos klinikai jellemzőket (szorongással járó; kevert jellegű; atípusos; melankóliás; katatón tünetekkel járó; pszichotikus tünetekkel járó; peripartum időszakban jelentkező epizód). Az epizódsúlyosságot a tünetek száma, a tünetek intenzitása és a tünetek következtében a szociális és a célirányos (munkahelyi) feladatok ellátásában beállt károsodásnak a mértéke együttesen határozza meg. Így például a DSM-5 szerinti „súlyos” epizódról beszélünk, ha a tünetek száma jelentősen meghaladja a diagnózis felállításához szükséges számot (azaz az 5-öt), a tünetek kifejezetten „aggasztóak” és uralhatatlanok, illetve az állapot jelentős mértékben befolyásolja a szociális funkciókat és a célirányos tevékenységek ellátását [4, 7].

A depresszióknak a BNO-10-ben szereplő tünetei többé-kevésbé megegyeznek a fent felsorolt DSM-5 tünetekkel. A BNO-10-ben a depressziós epizód súlyosságát alapvetően a fennálló tünetek száma és azoknak a beteg aktivitására/ funkcióképességére kifejtett hatása határozza meg [4, 7, 46].

Elmondható, hogy mindkét betegségosztályozó rendszer világszerte használatos a fekvő- és a járóbeteg-ellátásban is, míg kutatási célokra elsősorban a DSM szolgál [4]. *Jelen irányelv a major depresszív zavar (illetve a „Szer/ gyógyszer kiváltotta depresszív zavar”, illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében”) diagnózisainak megállapításához a DSM-5 használatát javasolja, ugyanakkor a kódolási szempontok miatt nem feledkezhünk el a BNO-ról sem:* az unipoláris major depresszió kódolása hazánkban a WHO által kiadott BNO-10 szerint történik [46, 47]. Itt két nagy csoportba való besorolásra van lehetőség: „Első (egyszeri) depressziós epizód” (F32), illetve „Ismétlődő depresszió” (F33). Mindkét esetben szükséges a súlyossági fokozat meghatározása is (enyhe: F32.0; közepes: F32.1; súlyos-pszichotikus tünetek nélkül: F32.2; súlyos-pszichotikus tünetekkel: F32.3). A reziduális kategóriák („Egyéb depressziós epizód” (F32.8) és „Egyéb ismétlődő depresszió” (F33.8), valamint „Nem meghatározott depressziós epizód” (F32.9) és „Nem meghatározott ismétlődő depresszió” (F33.9)) használata lehetőség szerint kerülendő és csak a valóban indokolt esetekben alkalmazandók. Definitív organikus betegségek (pl. stroke, Parkinson-betegség, hipotireózis, rosszindulatú daganatos kórképek stb.) következtében kialakuló depressziót organikus affektív zavarként kódoljuk (F06.3). A szerhasználat (késői) következményeként fellépő hangulatzavar, a használt szer függvényében, F10–F19 között kódolandó, az alfanumerikus sor negyedik karakterében .7-el jelezve annak fennállását (pl. a kokainhasználat okozta reziduális depresszió kódja F14.7).

A kivizsgálás lépései

Ajánlás2

A depresszió diagnózisának megállapításához a személyes betegvizsgálat során alapvető fontosságú a részletes (a szomatikus előzményekre, a gyógyszereszedésre és az esetleges gyógyszerallergiára is kiterjedő) autoanamnézis felvétele, továbbá a beteget jól ismerő személyektől nyert heteroanamnézis. (A)

Mivel a depresszió kórisméjének felállításában a pszichiátriai/pszichológiai tünetek feltérképezése alapvető fontosságú, a diagnózis megállapításának fontos eszköze a célzott, a beteg addigi életvezetésére is kitérő *pszichiátriai exploráció*. Ennek során a pszichopatológiai (beleértve természetesen a depressziós) tünetek obligát, részletes kikérdezésén túl fel kell mérnünk azok hatását a mindennapi működésre, és az azok megjelenése óta eltelt időt. Továbbá adatokat kell gyűjtenünk az esetleges korábbi hipomániás/mániás tünetekre, addiktív szerhasználatra, valamint az érzékelés és gondolkodás, illetve a kognitív funkciók zavaraira vonatkozóan is. Ugyancsak elemi fontosságú annak megítélése, hogy a betegnek van-e szuicid szándéka, heteroagresszív késztetése, illetve pszichotikus tünete. A beteggel történő első találkozáskor szükséges a beteg *rutin belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálatának* elvégzése. A fizikális vizsgálat során testsúly-, és vérnyomásmérés is történjen [42, 48–50].

Tekintve, hogy a depresszív állapot nagyon gyakran társul bizonyos szomatikus betegségekkel (esetleg maga a szomatikus betegség okozza a depressziót; lásd még a „Differenciáldiagnosztika” alfejezetet is), a beteg első észlelésekor laborvizsgálatot *kell* kérni, melynek legyen része a teljes vérkép, illetve kerüljenek meghatározásra a pajzsmirigy funkciót tükröző hormonértékek, a vércukorszint, bizonyos ionok (Na, K, Mg, Ca) szintje, a vasszint, a gyulladásos markerek (CRP, We), a máj- és vesefunkciós paraméterek, illetve vérsírszintek. Általános vizeletvizsgálat szintén végezhető. Főleg neurológiai tünetek jelenlétekor szükségessé válhat CSF-mintavétel is, liquordiagnosztika céljából. Az előzőekben említett laborparaméterek meghatározásán túl – amennyiben bármely anamnesztikus és/vagy a fizikális vizsgálatból származó információ indokolná – érdemes lehet kiegészítő laborvizsgálatokat is kérni, például bizonyos infekciók (pl. HIV, szifilisz, HCV, EBV) vagy endokrin kórképek (pl. Cushing-kór) igazolása, illetve vitaminhiány (pl. B₁₂- és D-vitamin, illetve folsav) detektálása céljából. Hasonlóan, az az megalapozott gyanú esetén, a vizeletből drogtest elvégzése is szükséges lehet [42, 48, 50–52]. A laborvizsgálat bizonyos elemei (májfunkció, vesefunkció, általános vizeletvizsgálat) a farmakoterápiás szer kiválasztásában is segítséget nyújtanak (pl. emelkedett májenzimek esetén olyan antidepresszívumot válasszunk, melynek májkárosító potenciálja alacsony). A laborvizsgálat nemcsak a depresszió hátterében álló szomatikus betegségeket segíthet azonosítani, de olyan a beteg által elhallgatott addiktív kórképeket (elsősorban alkoholhasználati zavart) is, melyek hatással lehetnek egyes hatóanyagok metabolizmusára, így tekintettel kell rájuk lenni a beállítani kívánt gyógyszer kiválasztásánál. Nemcsak a kezelés elején, de a kezelés közben is érdemes időszakosan ellenőrizni a fizikális és a laborvizsgálatból származó egyes paramétereket (pl. májfunkció, vércukor, nátriumszint, testsúly, vérnyomás), hogy megítélhessük a gyógyszeres

terápia hatását ezekre (lásd még a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*” című fejezetet). Potenciálisan teratogén farmakoterápia beállítása előtt *terhességi tesztet* szükséges végezni [48, 50, 51]. Kísérő neurológiai, illetve szokatlan pszichés tünetek megjelenésekor, vagy a terápiára különösen refrakter esetekben, illetve időskorban induló esetekben agyi *képalkotó vizsgálat* elvégzése javasolt [48, 50, 53]. Bizonyos kísérőtünetek jelenlétekor *egyéb műszeres vizsgálatok* (EEG; *poliszomnográfia* stb.) elvégzése is indokolt lehet (így például obez, hipertóniás, hangosan horkoló, nappali aluszékonysággal küszködő depressziós betegnél obstruktív alvási apnoe szindróma kizárása indokolt lehet poliszomnográfia használatával) [50, 54, 55]. Bizonyos, a major depresszió kezelésében alkalmazott szerek (pl. lítium) beállítása előtt és/vagy használata alatt *EKG-vizsgálatot* is szükséges végezni, e tekintetben lásd a beállítani kívánt szer alkalmazási előírását [52, 56]. A gyógyszeres terápia előtt ugyancsak javasolt EKG-t végezni ismert szívbetegséggel rendelkezőkben [48]. Az EKG kapcsán lásd még a QTc időről szóló bekezdést a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*” fejezetben.

Ha az anamnézis, az exploráció, valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alapján valamilyen testi betegség vagy várandósság gyanúja merülne fel, célzott *szakkonzíliumok* elrendelése válhat szükségessé.

Célzott pszichológiai vizsgálat

Ajánlás3

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, esetleg a szomatikus kivizsgálás eredményének ismeretében szükség esetén indokoltta válhat klinikai pszichológus által végzett célzott pszichológiai exploráció, illetve tesztvizsgálat is. (B)

A pszichológiai vizsgálatot a pszichiáter leggyakrabban differenciáldiagnosztikai okokból (pl. szkizoaffektív betegség, személyiségzavar, pszeudodemencia vagy valódi demencia), illetve a személyiségprofil meghatározása céljából kéri. A pszichológiai vizsgálati terv pontos meghatározása és az alkalmazott pszichológiai tesztek kiválasztása a klinikai szakpszichológus kompetenciája; leggyakrabban az MMPI és Rorschach-teszteket használják, organikus kórképektől való elkülönítés céljából a MAWI és a Benton-tesztek jönnek elsősorban szóba. Az esetlegesen egyidejűleg jelen lévő és egyes esetekben, a depressziós epizód hátterében oki szerepet betöltő személyiségzavar feltárására SCID-5-PD teszt elvégzése javasolt. A depresszió súlyosságát mérő önkitöltő (pl. rövidített Beck skála, Zung skála stb.) vagy a vizsgáló által kitöltött (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg depresszió skála stb.) pszichometriai skálák nem diagnosztikai célokat szolgálnak, hanem a depresszió szűrésére (pl. rövidített Beck-skála) vagy az állapot súlyosságának megítélésére és dokumentálására, esetleg a javulás követésére (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg depresszió skála) valók.

Fontos, hogy a pszichológiai vizsgálatot célzottan, jól megfogalmazott kérdésfeltevés alapján kérjük, és a vizsgálat eredményétől függően, amennyiben szükségessé válik, a beteg további kivizsgálása és kezelése a klinikai pszichológus bevonásával történjen.

Differenciáldiagnosztika

Ajánlás4

Major depresszióban a betegség differenciál-diagnózisának fontos terápiás és prognosztikai konzekvenciái vannak, így az MDD-t a hasonló tünetekkel járó pszichiátriai kórképektől (leggyakrabban a bipoláris zavar depressziós, illetve kevert epizódjától) el kell különíteni. (A)

Unipoláris major depresszió esetén differenciáldiagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú depresszió és az időskorban induló depresszió kapcsán merül fel. Előbbi elsősorban a szkizofréniától, a szkizoaffektív betegségtől és a paranoid pszichózistól, utóbbit a demenciától és egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni. Unipoláris depresszió kapcsán a gyakorlatban leginkább előforduló és egyben legfontosabb differenciáldiagnosztikai dilemma azonban a bipoláris betegség depressziós epizódjától való elhatárolás lehet [2, 7]. Ha a major depressziós epizód kritériumait aktuálisan kimerítő egyén anamnézisében mániás vagy hipomániás epizódok (sőt a DSM-5 szerint akár olyan „szubhipomániás” epizódok, melyek idő és/vagy tüneteinek kritériuma nem elégíti ki a hipomániás epizód megállapításához szükséges mértéket, és ezek a „szubhipomán” időszakok nem szimultán jelentkeznek a major depresszív epizóddal) szerepelnek, akkor az egyén *per definitionem* bipoláris betegségben szenved, ennek kapcsán pedig kimelendő, hogy az MDE kezelése alapvetően eltér bipoláris betegségben és MDD-ben, hiszen a *bipoláris betegség depressziós fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése antidepresszávalummal, az esetek túlnyomó többségében, kontraindikált* (sőt az antidepresszávalumoknak még a kombinációban történő alkalmazása is csak másodvonalszerű)

kezelésként indokolt *bipoláris depresszióban*). Itt jegyeznénk meg, hogy a DSM-5 rendszerében az antidepresszívum kezelés mellett kialakuló, majd a gyógyszer leállítását követően, annak várható fiziológiai hatásának lezajlása után is fennmaradó (hipo)mániás epizód szintén bipoláris betegség fennállását jelzi (a DSM-IV TR-ben ez még korántsem volt ennyire egyértelmű) [5, 7, 57–59].

Ugyancsak nagyon valószínű – bár nincsen teljes szakmai konszenzus erről –, hogy a különféle elnevezésekkel (agitált depresszió; DSM-5-ben depresszív epizód kevert jelleggel) illetett epizódformát, melyben a depressziós epizódra jellemző tünetek túlsúlya mellett, de szimultán módon jelen vannak a (hipo)mániás tünetek is, a bipoláris betegség manifesztációjának kell tekinteni. Kezelése is ennek megfelelően kell, hogy történjék, így az antidepresszív monoterápia kerülése és az antidepresszívum helyett (esetleg mellett) inkább atípusos antipszichotikumok vagy hangulatstabilizáló szerek adása javasolt [57, 60–66].

Végül fontos tudni arról, hogy az utóbbi évtizedekben elterjedt az ún. *bipoláris spektrum-szemlélet*, melynek a lényegét talán úgy lehetne a legjobban megragadni, ha azt mondjuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknek ezidáig csak major depressziós hangulati epizódjai voltak, de az alábbi „kritériumok” valamelyike (vagy ezek közül több is) teljesül, akkor valószínű, hogy előbb-utóbb bipoláris konverzió következik be (vagyis hosszú távon a diagnózis bipoláris zavarra változik): a beteg elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő; a betegnek ciklotím vagy hipertím affektív temperamentuma van; atípusos depressziós epizód (ezt, szemben a klasszikus inszomniával és étvágycsökkenéssel, hipersomnia és hiperfágia jellemzi) jelentkezik; a lefolyást 3 hónapnál rövidebb depressziós epizódok jellemzik; háromnál több depressziós epizód az anamnézisben; pszichotikus tünetekkel jelentkező depressziós epizód; 25 év alatti betegségkezdet; kevert szorongásos-depresszív tünetek jellemzik az epizódokat; posztpartum időszakban jelentkező depresszió; az ún. „wear-off” vagy tachyphylaxis jelenség (a kezdetben hatékony antidepresszívum elveszti hatását, majd a következőként adott antidepresszívum már csak kevésbé hatékony [mint az első], ráadásul azt is gyorsabban elveszti, mint az első). Arra nézvést (még) nincsenek egyértelmű ajánlások, hogy az így értelmezett bipoláris spektrumba tartozó betegeknek mi az ideális kezelése, *de egyes vélemények szerint ezen betegeket inkább úgy kell kezelni, mintha bipoláris zavarban szenvednének* [1, 61, 67–72].

Az okok, amiért az antidepresszív monoterápia használatát bipoláris zavarban, illetve a bipoláris spektrum egyéb formáiban kerülni kell a következők: az antidepresszív monoterápia 1. veszélyes mellékhatásokhoz vezethet [(hipo)mániás fázisváltás, *rapid ciklusú lefolyás, depressziós kevert állapot, szuicidalitás*]; 2. hatékonysága rosszabb, mint major (unipoláris) depresszióban [29, 57, 61, 67, 73–76]. A rejtett bipolaritás feltárásában a 32 igen/nem választ tartalmazó, önkitöltő HCL-32 kérdőív (lásd a „Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok” című alfejezetben), az affektív temperamentum típusok felmérésében pedig a 110, szintén igen/nem válaszokat igénylő önkitöltő TEMPS-A kérdőív szolgál; mindkettő validált, illetve elérhető magyar nyelven is [61, 77, 78].

Ugyancsak a differenciáldiagnosztikai folyamat során kell tisztáznunk, hogy a depressziót nem valamely *gyógyszer/drog, netalán szomatikus betegség* váltotta-e ki. Ennek jelentősége kettős, egyrészt ezek az állapotok a fő nozológiai rendszerekben (DSM, illetve BNO) *önálló* diagnózisként szerepelnek, lásd például a BNO-10: F06.3 kódját vagy a DSM-5 „Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar”, illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében” diagnózisait, másrészt bizonyos pontokon a kezelésük is eltérhet a klasszikus (régőbbi nomenklatúrák szerinti „endogén” vagy „primer”) major depresszióétól (lásd még a „Az unipoláris depresszió szűréséről, illetve kezeléséről komorbid szomatikus betegség fennállása esetén” című fejezetet). Többek között a következő gyógyszerekről jegyezték fel, hogy képesek depressziós állapotot kiváltani: citokinek (IFN- ω ; IL-2), szteroid készítmények; isotretinoin, finaszterid, progeszteron-, illetve ösztrogénkészítmények; vincristin/vinblastin; tamoxifen; metildopa; rezerpin; klonidin; β -blokkolók; fenotiazin szerkezetű antipszichotikumok; montealeukast; bizonyos antibiotikumok például tetraciklinek vagy fluorokinolonok). Az addiktív szerek kapcsán megemlíthető a kokain-, az alkohol-, a nyugtató- és az amfetaminmegvonás kapcsán kialakuló depresszív tünetegyüttes. Ahhoz, hogy a „Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar” diagnózist megállapíthassuk, amennyire az lehetséges, ki kell zárnunk annak a lehetőségét, hogy a szer/gyógyszerhasználathoz (vagy éppen az elhagyáshoz) időben kapcsolható depressziós epizód egy primer (azaz nem a szerhasználattal összefüggő) depresszív zavar fellángolásának és a szerhasználatnak a koincidenziája. Ilyen egyidejűséget valószínűsíthetnek a következő jelek: a depressziós tünetek megelőzték a szerhasználatot; a depressziós tünetek jelentős ideig (kb. egy hónapig) fennállnak a szer akut megvonását vagy a vele való intoxikációt követően; szerhasználatról független depressziós epizódok a kórtörténetben [4, 7, 11, 20, 79–82]. A depressziós tünettől etiológiai hátterében többek között a következő szomatikus kórállapotok állhatnak: endokrin eltérések (pl. hipo- és hipertireózis; Cushing-kór, Addison-kór, hipopituitarizmus); alvási apnoe; elektroliteltérések (pl. hipo- és hipercalcémia, hipomagnezémia); neurológiai kórképek (pl. szklerózis multiplex, stroke, epilepszia, Parkinson-kór, Wilson-kór); hiányállapotok (pl. B₁-, B₁₂-, B₃- és B₆-vitaminok, illetve a folsav hiánya; vashiány); autoimmun kórképek/

vaszkulitiszek (szisztémás lupusz eritematózusz; rheumatoid arthritisz); akut intermittáló porfíria; fertőzések (pl. HIV; neuroszifilisz; hepatitisz-C); neopláziák [6, 20, 42, 50, 52, 54, 83–85].

Fontos hangsúlyozni, hogy az időben jól körülhatároltan jelentkező negatív életeseményekre (pl. szeretett személy halála, természeti katasztrófákból származó veszteségek, anyagi természetű veszteségek, súlyos testi betegség jelentkezése) adott reakció gyakran a depressziós epizód egyes tüneteivel (intenzív lehangoltság, veszteséggel kapcsolatos gondolatok ruminációja, inszomnia, étvágycsökkenés/fogyás) jelentkezik. A betegek egy csoportja egyértelműen érzékeny a negatív életeseményekre (azaz a negatív életesemények közöttük depressziót provokálnak), míg van egy olyan alcsoport, melynek tagjai ellenállóbbak ezek depresszió provokáló hatása szempontjából. A mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából az egyik leggyakrabban felmerülő probléma a gyászreakció és a depressziós epizód elkülönítése. Ennek kapcsán a DSM-5 megad néhány olyan szempontot, amelyek segíthetnek elkülöníteni a normál gyászreakciót a depresszióval szövődött gyásztól. Így például, a DSM szerint a gyász alapérzése az üresség és a veszteség, míg a depresszióé a lehangoltság és az örömré való képtelenség. A gyással kapcsolatos hangulati diszfória idővel, napos-hetes nagyságrendben, enyhül, és hirtelen, gyakran az elhunytra emlékeztető szituációkban, átmeneti jelleggel rosszabbodik (míg a lehangoltság depresszióban perzisztensebb módon van jelen). A gyászban az önértékelés általában megtartott, szemben a depresszióval, ahol az értéktelenségérzés és önvádolás gyakori tünetek (ha a gyászreakció során önvád jelenik meg, akkor az elsősorban az elhunyttal kapcsolatos; pl. „nem látogattam meg elégszer”; „nem mondtam neki, hogy mennyire szeretem” gondolatok). A halállal kapcsolatos gondolati tematika is eltérhet a két állapotban: míg depresszióban a beteg gyakran a saját magával kapcsolatos értéktelenségérzés, a meg nem érdemelt élet vagy a depresszió elviselhetetlenségének kontextusában gondolkodik a (saját) halálról, a gyászreakcióban ez inkább az elhunytéhoz való „csatlakozás” vágyával összefüggésben történik meg. Fontos hangsúlyozni, hogy a gyászoló személyeknek csak cca. 20%-a teljesíti a major depressziós epizód kritériumait. *Azonban, ha a gyászoló személy tünetei kimerítik a depressziós epizód kritériumait, akkor a depresszió diagnózisát – függetlenül a jól azonosítható kiváltó októl, illetve attól, hogy enyhébb formában ezek a tünetek „normálisnak” tekintendők – fel kell állítani. A gyással asszociálódó depresszióból való felépülést segítik az antidepresszívumok.* Ugyanakkor ennek a fordítottja nem igaz: a gyászreakciónak, legalábbis annak komplikált formájának (amit 6 hónapnál hosszabb ideig fennálló, az elhunyt iránti intenzív és perzisztens vágyakozás, bűntudat, düh, illetve elkerülő viselkedés jellemez) a tüneteit nem enyhíti az antidepresszív terápia. A negatív életeseményekkel összefüggő hangulati tünetek jelentkezésekor nemcsak a gyászreakció, de egyéb, a DSM-ben szereplő pszichiátriai diagnózisok (pl. akut stressz-zavar, alkalmazkodási zavar) is felmerülnek differenciáldiagnosztikai problémaként [4, 6, 7].

Az unipoláris depressziók terápiája

Ajánlás5

Az MDD kezelése mindenképpen indokolt. (A)

Az eredményesen kezelt major depresszió esetén szignifikánsan csökken a komplikációk (különösen a szuicid magatartás) esélye. Minél hosszabb ideig tart a nem kezelt depresszió, annál rosszabb lesz az antidepresszívumokra adott terápiás válasz [39, 86, 87].

A mai terápiás lehetőségek birtokában depresszív zavarok döntő többsége (akár háziorvosi szinten, pszichiátriai konzultációval) *ambulánsan* is eredményesen kezelhető [88]. Súlyos táplálkozási negativizmus, közvetlen szuicid veszély, mások közvetlen veszélyeztetése, a belátás hiánya a kezelés szükségességére vonatkozóan, súlyos pszichotikus tünetek, valamint súlyos komorbid pszichiátriai/addiktológiai vagy testi betegség fennállása esetén, illetve akkor, ha az észlelő orvos úgy ítéli meg, hogy a beteg a kedvezőtlen szociális viszonyai (pl. stresszel teli otthoni környezet vagy a szociális támogatás hiánya) miatt hatékonyabban és biztonságosabban kezelhető kórházi körülmények között, feltétlenül *hospitalizációra* van szükség [6, 50]. A hospitalizáció „közvetlen veszélyeztető magatartás” (definícióját lásd az „1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről” X. fejezetében) esetén – a megfelelő szakmai és jogi szabályok betartásával – a beteg akarata ellenére is foganatosítható.

Azt, hogy a rendelkezésre álló fő terápiás modalitások (ún. gyógyszeres és a pszichoterápiák, illetve a neuromodulációs (ECT; rTMS; DBS; VNS) technikák) közül melyiket (vagy melyikeket) alkalmazzuk, az epizód sajátosságai, elsősorban a súlyossága, másodsorban egyéb jellegzetességei (pl. peripartum időszakban jelentkező; táplálkozási negativizmussal járó stb.), harmadrészt a kórelőzmény, negyedrészt az etiológia határozzák meg. A teoretikus megfontolásokon túl, természetesen az ellátórendszer sajátosságai (vagyis mi az az ellátási forma, ami egyáltalán elérhető) sem hagyhatóak figyelmen kívül. *A világon a legelterjedtebb (leggyakrabban alkalmazott) módszer a depresszív zavarok kezelésében a farmakoterápia; ennek megfelelően nem meglepő, hogy a farmakoterápia használata szinte minden esetben indokolt*

(vagy legalábbis indokolt lehet). Ez alól kivételt képezhetnek, legalábbis egyes irányelvek (Ausztrál/Új-Zélandi; Angol-NICE) szerint, az enyhe (és esetleg a közepsúlyos) esetek, melyekben a bizonyítottan hatékony pszichoterápiás módszerek (pl. CBT) alkalmazása *önmagában* is javasolható (ugyanakkor, ha pl. az anamnézisben előfordult már közepes/súlyos depressziós epizód vagy a tünetek krónikusan fennállnak, akkor már kombinált farmako- és pszichoterápia javasolt). Sőt, van olyan eset (nevezetesen a várandósság alatti és posztpartum depresszió), amikor a súlyos epizódban is opcióként ajánlható a monoterápiaként alkalmazott intenzív CBT. Ugyanakkor az irányelvek útmutatásai nem egységesek, az APA irányelve szerint már enyhe-közepes depresszióban is kezdő terápiaként ajánlható a gyógyszeres terápia, továbbá a WFSBP irányelve is megemlíti, hogy amennyiben az enyhe depresszióban szenvedő beteg a gyógyszeres kezelést preferálja, akkor azt kell adni [2, 4, 6, 45, 49, 83, 88–90]. *Jelen irányelv az enyhe depressziós epizódban a kezelőorvos judíciumára bízva, hogy önálló gyógyszeres vagy pszichoterápiát, vagy ezek kombinációját javasolja/alkalmazza-e* [6, 49]. Általánosságban javasolható a közepes súlyosságú esetek nagyrészt a farmakoterápia és a pszichoterápia kombinálása, a súlyos esetek majd mindegyikében pedig a farmakoterápia elsővonalbeli alkalmazása [4].

Nem gyógyszeres kezelési módszerek

Ajánlás6

Életmódbeli tényezők optimalizálása, illetve a rizikótényezők eliminálása: elengedhetetlen, hogy még mielőtt a major depressziós betegnek bármilyen specifikus kezelést indítanánk, ellenőrizzük – mintegy nulladik lépésként – hogy jelen van-e bármilyen depressziót kiváltó faktor az adott betegnél (pl. depresszogén gyógyszerek vagy drogok használata, dohányzás, rossz alváshigiéné, depressziós tünetekkel is járó szomatikus betegségek stb.). (C)

Fontos, hogy a specifikus kezelési módok indítása mellett, a fenti faktorok eliminálására (pl. *depresszogén gyógyszerek elhagyása, dohányzásról, alkohorról való leszokás, alváshigiéné tanácsadás* stb.) irányuló törekvéseinkkel is segítsük a betegek gyógyulását. A *fizikai aktivitásnak* önmagában is van antidepresszív hatása, és valószínűleg képes potenciózni az antidepresszívumok hatását is; ennek megfelelően – a CANMAT irányelvvel összhangban, bár attól egyes pontokon minimálisan eltérve – jelen egészségügyi szakmai irányelv is javasolja azt a betegeknek, valamilyen specifikus terápiás módszer mellett, azaz adjuvánsként. Több vizsgálat szerint is, az *egészséges táplálkozás* (pl. a mediterrán diéta, esetleg ennek kombinációja omega-3 zsírsavakkal) segíthet a depresszió megelőzésében és kezelésében is. Ennek megfelelően az egészséges táplálkozás is javasolandó a depressziós betegeknek – természetesen csak mint valamely specifikus terápiát kiegészítő módszer [4, 88, 91–96].

Pszichoedukáció, általános intézkedések

Ajánlás7

A pszichoedukáció a depressziós beteggel való foglalkozás nélkülözhetetlen – valamely specifikus terápia mellé nyújtandó – része. (C)

A pszichoedukáció a beteg, esetleg családtagjai, illetve szükség esetén (amennyiben a betegnek nincsen kooperáló hozzátartozója) és a beteg beleegyezésével barátai, munkatársai felvilágosítása, „képzése”. A pszichoedukációnak ki kell térnie többek közt a betegség tüneteire (elsősorban is az olyan alarmírozó jelekre, mint a szuicid gondolatok, illetve szándék felerősödése), a kezelési lehetőségekre, a kezelés tervezett időtartamára, az antidepresszív hatás fokozatos felépülésére és várható mellékhatásaira, a lehetséges gyógyszer-interakciókra, illetve a terápia elmaradásának vagy idő előtti abbahagyásának veszélyeire. A pszichoedukáció a depressziós beteggel való foglalkozás nélkülözhetetlen – valamely specifikus terápia mellé nyújtandó – része. A pszichoedukáció részeként tudatosítani kell azt is, hogy az antidepresszívumok hosszú távú szedésének célja a tünetmentesség elérése és fenntartása, továbbá el kell mondani a betegeknek és hozzátartozóiknak, hogy az antidepresszívumokhoz nem alakul ki függőség, illetve, hogy ezek a szerek nem befolyásolják a személyiséget és még tartós szedés során sem „károsítják” az agyat. Hívjuk fel rá a beteg figyelmét, hogy amíg a terápia hatása nem jelentkezik, ne hozzon lényeges döntéseket. A pszichoedukáció mind rövid-, mind hosszútávon lényegesen javítja a beteg motiváltságát és együttműködését (adherenciáját), ezek következményeként pedig a kórlefolyást és a pszichoszociális működést [4, 6, 49, 50, 88, 97–100]. Pszichoedukációt nemcsak a betegség kezelésének az „akut” fázisában, de a hosszú távú („profilaktikus”) kezelés, beteggondozás során is nyújtanunk kell (lásd „Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése” című fejezetet) [50, 100, 101].

Munkaképtelenség esetén betegállományba helyezés javasolt.

Pszichoterápia

Ajánlás8

Jelen irányelv az önmagában (monoterápiaként) alkalmazott pszichoterápiát elsősorban az enyhe depressziós esetek nagyrésztében (és a középsúlyos depressziók egyes jól válogatott eseteiben) javasolja alkalmazni, míg a közepesen súlyos esetek túlnyomó többségében és a súlyos esetek mindegyikében a pszichoterápiát kombinálni kell valamely egyéb terápiás modalitással. (B)

Többféle strukturált pszichoterápiás módszerről bizonyosodott be, hogy hatékony az unipoláris major depresszió kezelésében. A legtöbb irányelv és összefoglaló tanulmány szerint a depresszió akut kezelésében a *kognitív viselkedésterápia (CBT)*, az *interperszonális terápia (IPT)*, valamint a *viselkedési aktiváció (behavioral activation; BA)* használatának indokoltságát támasztják alá a legerősebb (1. szintű) bizonyítékok. A hosszú távú (profilaktikus) kezelés során a CBT és a tudatos jelenlét (mindfulness) alapuló kognitív terápia (MBCT) hatékonyságára vannak a legerősebb (1. szintű) bizonyítékok [6, 16, 83]. A rövid dinamikus pszichoterápiák hatékonyságát az akut kezelési szakaszban 2. szintű evidenciák támasztják alá, míg a hosszú távú (profilaktikus) kezelésben való hatékonyságuk nem bizonyított. Ennek megfelelően az akut szakban a rövid dinamikus pszichoterápia használatát azokra az esetekre tartjuk fenn, amikor az akut szakban leghatékonyabb, fent említett három terápiás módszer nem elérhető (vagy a beteg nem szeretne velük élni) [6, 16, 49]. *Mint korábban már említettük, jelen irányelv az önmagában (azaz gyógyszeres kezelés nélkül, monoterápiaként) alkalmazott pszichoterápiát elsősorban az enyhe depressziós esetek nagyrésztében (és a középsúlyos depressziók egyes jól válogatott eseteiben) javasolja alkalmazni* (lásd még az „Az unipoláris depressziók terápiája” fejezet bevezetését, ahol említésre kerül, hogy milyen körülmények mellett nem ajánlott enyhe epizódban sem az önálló pszichoterápia). *Minden más esetben (azaz a közepesen súlyos esetek túlnyomó többségében és a súlyos esetek mindegyikében) a pszichoterápiát kombinálni kell valamely egyéb terápiás modalitással (elsősorban farmakoterápiával), mivel ez együttes alkalmazás hatékonysága jobb, mint az önálló farmako-, illetve pszichoterápia hatékonysága* [4, 6, 16, 45, 49, 83, 102].

Amennyiben a beteg kezelését önálló farmako- vagy pszichoterápiával kezdtük el, de kb. 3-6 hét után sem mutatkozik érdemi javulás, vagy 12 hét után sem kerül remisszióba a páciens, érdemes áttérni *kombinált* farmako- és pszichoterápiára [45, 49, 83, 88, 103]. Metaelemzés támasztja alá a farmakoterápiának a pszichoterápiás módszerekkel való utólagos kiegészítésének indokoltságát az ún. (farmako)terápiarezisztens depresszióban (TRD; definícióját lásd a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az esketamin alkalmazása TRD-ben” című alfejezetben). *Így jelen irányelv is támogatja a TRD-s és pszichoterápiában még nem részesülő betegekben elsősorban CBT, MBCT vagy IPT bevezetését* [102, 104, 105].

RCT-k metaelemzéséből származó eredmények utalnak rá, hogy az akut szakban alkalmazott pszichoterápia (vs. farmakoterápia) mellett az utánkövetés során kisebb az esélye a relapsusnak, illetve a rekurenciának. Ennek hátterében az állhat, hogy a pszichoterápia során elsajátított készségeket a betegek a későbbiekben (a pszichoterápiás folyamat lezárulta után) is feltudják használni, míg a gyógyszerek okozta kémiai hatás a gyógyszer abbahagyásával elveszik [106, 107].

A depresszió *hosszú távú kezelésében („fenntartó” és „profilaktikus” fázisok)* szintén szerepe van a pszichoterápiáknak (elsősorban a CBT-nek és az MBCT-nek, másodsorban pl. az IPT-nek) [16, 100, 106]. A hosszú távú kezelésben azokat a terápiás modalitásokat szokás alkalmazni, amik az akut kezelésben hatékonyak voltak (leggyakrabban önálló farmakoterápia vagy pszichoterápia, illetve ezek kombinációja) [106]. Ha a beteg az akut szakban farmakoterápia mellett gyógyult, de valamilyen okból (pl. nehezen tolerálható gyógyszer mellékhatások; várandósság, vagy annak tervezése; rossz adherencia a gyógyszeres kezeléshez) nem szeretne hosszú távon antidepresszívumot szedni, akkor érdemes a fenntartó kezelést – az antidepresszívum leállítása mellett – önálló pszichoterápiával (CBT; MBCT) folytatni, mivel annak hatékonysága nem rosszabb ebben az indikációban, mint az önálló gyógyszeres kezelés folytatásáé [16, 106, 108]. A hosszú távú kezelésre (azaz a *terápia „fenntartó” és „profilaktikus” fázisaira*) is igaznak tűnik, hogy a kombinált farmako- és pszichoterápia hatékonyabb a monoterápiaként adott farmakoterápiánál, illetve pszichoterápiánál, így amennyiben a beteg az akut szakban kombinált terápia mellett gyógyult, érdemes folytatni azt. Továbbá arra vonatkozó adatok is vannak, hogy a kombinált kezelés akkor is jobb hosszú távon, mint az önálló farmako-, vagy pszichoterápia, ha a pszichoterápiát csak azután adjuk hozzá a gyógyszeres monoterápiához, hogy a beteg állapota azt használva már javult vagy tünetmentes lett [106, 108, 109]. Amennyiben a beteg a hosszútávú (fenntartó, illetve profilaktikus) gyógyszeres kezelés során visszaesik (és már a maximális dózisban kapja a gyógyszert),

indokolt a depresszió kezelésében hatékony pszichoterápiát indítani, vagy – ha a beteg pszichoterápia mellett esik vissza – fokozni annak intenzitását [49, 100, 106]. Az ún. „szupportív pszichoterápia” fogalma valójában nem valamiféle „támogatott betegvezetést” jelent, hanem leginkább az önbecsülést, bizonyos pszichológiai funkciókat (realitásérzékelés/-tesztelés, érzelmszabályozás, magatartásorganizáció) és a beteg környezetében élőkkal (családtagok, barátok, munkatársak) való hatékony együttműködést biztosító adaptív szkilliek fejlesztését célzó pszichoterápiás módszert. A szupportív terápia használatát sem az APA irányelve, sem a NICE, sem a CANMAT nem támogatja a depresszió kezelésében (jelen egészségügyi szakmai irányelv korábbi változatában szerepelt a „szupportív egyéni pszichoterápia”, de ott ezen fogalom alatt a szerzők nem a fent vázolt specifikus pszichoterápiás módszert, hanem egyfajta „támogató betegvezetést” értettek) [110, 111].

Módszerspecifikus pszichoterápiát csak ilyen irányú képzettséggel rendelkező személy végezhet [88]. Amennyiben a beteg módszerspecifikus pszichoterápiás kezelését (megfelelő képesítéssel rendelkező) klinikai szakpszichológus végzi, ezt mindenképpen pszichiátriai vizsgálatnak kell megelőzni, és a kezelőorvos és a pszichológus közötti konzultációs kapcsolatot ki kell építeni.

Többek közt az MDD kezelésében is a hagyományos elrendezésben zajló pszichoterápiák (elsősorban a CBT) alternatívái lehetnek az internetalapú kognitív terápia (iCBT). Az online konzultáción alapuló „telepszichoterápia” jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt időszakban és számos iCBT program hatékonyságát igazolták közlemények. Ugyanakkor a különböző, a depresszió kezelését célzó iCBT programok elég heterogének (bár azonos alapelveken működnek), és sajnos elég heterogének az ezeket bemutató vizsgálatok is, ezért nagyon nehezen ragadható meg ezek valódi hatékonysága. Összességében tehát, bár az eredmények nagyon biztatóak, egyelőre nem tudjuk kijelenteni, mennyiben mérhető össze az iCBT hatékonysága a hagyományos CBT (vagy MBCT) hatékonyságával depresszióban. Valószínűleg ennek tudható be, hogy tudomásunk szerint nemze(közi) irányelvekben a telepszichoterápiás eljárások helye a különféle pszichiátriai betegségek kezelésében még nem került kijelölésre. Az azonban biztos, hogy amennyiben hatékonyságukat megfelelő bizonyítékok támasztják alá, fontos alternatívái lesznek majd a hagyományos (személyes találkozón alapuló) pszichoterápiának az enyhe és egyes közepes súlyos depressziós esetek kezelésében, mert sokkal könnyebben elérhetőbbek és költséghatékonyabbak azoknál (értelmszerűen különösen hasznosak lehetnek a telepszichoterápiák az olyan, a személyes kontaktusokat kontraindikáló járványhelyzetekben, mint amilyen például a COVID-19 kapcsán alakult ki) [112, 113].

Természetes eredetű készítményekkel végzett antidepresszív monoterápia

Az orbáncfűkivonat (*Hypericum perforatum extractum*) több, randomizált, kontrollált vizsgálat szerint szignifikánsan hatékonyabb a placebónál (és, metaanalízisből származó eredmény szerint, azonos hatékonyságú, mint az SSRI-k) enyhe és közepes súlyos (de nem súlyos) depresszióban [114, 115]. Hatásmechanizmusa több ponton közös, a hagyományos antidepresszív szerekkel (pl. MAO gátlás; szerotonin receptorokon való hatás; dopamin/szerotonin/noradrenalin visszavétel-gátlás). Az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények alapvetően jobban tolerálhatóak, mint a klasszikus antidepresszívumok, de nem mentesek a mellékhatásoktól (pl. fejfájás, gasztrointesztinális zavarok, fotoszenzitivitás), illetve figyelni kell a lehetséges gyógyszerinterakciókra. Hagyományos antidepresszívumokkal – szerotonin-szindróma veszélye miatt – ne kombináljuk. Jelen egészségügyi szakmai irányelv enyhe (esetleg közepes súlyosságú) depresszióban javasolja az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények monoterápiaként való – azaz *nem* egy másik antidepresszív szerrel kombinált – használatát [91, 115]. A természetes eredetű szerekkel végzett adjuváns terápiát lásd az „*Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás*” című fejezetben. Megjegyeznénk, hogy hazánkban az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények alkalmazási előirata az MDD-t, mint indikációt nem tartalmazza, terápiás javallatként csak az enyhe „depressziós tünetek” kerülnek megjelölésre ennek egy lehetséges magyarázata lehet a nemzetközi vizsgálatokban alkalmazott és a hazai alkalmazási előírásokban megjelölt dózisok különbsége [91, 115].

Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápia és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórkepek kezelésében

Ajánlás9

Az MDD kezelésében a gyógyszeres és a pszichoterápiás módszerek mellett lehetőség, illetve gyakran szükség is van egyéb terápiás modalitások használatára. (A)

Az unipoláris depresszió kezelésében akár önmagában, akár gyógyszeres és egyéb terápiákkal kombinálva igen hatékony kezelési módok a részleges *alvásmegvonás*, illetve a főleg a „téli” depresszió kezelésére alkalmas *fényterápia* [8, 45, 91].

Bár a teljes (egy teljes éjszakai alvás kihagyása, vagyis cca. 36-40 órányi ébrenlét egyhuzamban) és a részleges *alvásmegvonás* önmagában is eredményes a depresszió kezelésében, az antidepresszív farmakoterápia *kiegészítéseként* adott alvásmegvonás is könnyen kivitelezhető és jól tolerálható eljárás. A részleges alvásmegvonás során a beteg, 3-4 órányi alvás után, kb. hajnali 2 órakor felkel és aznap este legalább 20 óráig ébren van (a részleges alvásmegvonásnak az a formája, melynek lényege, hogy a beteg hajnali 2-ig van ébren nem hatékony). A depressziós betegek kb. 45-60%-a igen jól reagál az alvásmegvonásra, különösen azok, akiknél a depresszió tüneteiben a típusos napszaki ingadozás (reggel rosszabb hangulat) észlelhető. Ha a beteg reagál, az állapot gyorsan és látványosan javul a megvonást követő nappalon, de az esetek döntő többségében (80-95%) a következő (rendes) alvás után az antidepresszív hatás elveszik. Ugyanakkor a magas relapszusráta csökkenthető valamely, vagy akár több kiegészítő kezelés (antidepresszív farmakoterápia; „sleep phase advance”; alvásdepriváció utáni reggelen fényterápia) alkalmazásával. A „sleep phase advance”-el kombinált alvásmegvonás például a következő menetrend szerint történhet: a teljes alvásmegvonás utáni első, második, illetve harmadik napon a beteg a szokásos elalvási idejéhez képest 5, 3 és 1 órával korábban fekszik le: vagyis az a páciens, aki általában 23 h-kor szokott lefeküdni, felkel az alvásmegvonás napjának reggelén, ezt követően egész nap ébren van, átvirrasztja az éjszakát és a következő napon 18 h-kor lefekszik aludni, majd alszik 8 órát, felkel hajnali 2 h-kor és ébren marad 20 h-ig, majd alszik 8 órát, felkel hajnali 4 h-kor és lefekszik 22 h-kor és alszik 8 órát (ezt követően a beteg visszatér a megszokott lefekvés és felkelési időpontjaihoz). Nincsen rá bizonyíték, hogy a „sleep phase advance” önálló alkalmazása hatékony volna az unipoláris depresszió kezelésében, ugyanakkor az esetek kb. 50-80%-ban képes megelőzni a relapszust az alvásmegvonásra jól reagáló betegek esetében. Ha a beteg az első két-három alvásmegvonás után sem javul érezhetően, nonreszpondernek minősül, illetve néhány betegben az ismételt kezelések során tolerancia is kialakulhat. A kezelésre reagálóknál az ismételt alvásmegvonásokat heti 2-4-szer (esetleg fenntartó kezelésként később heti egy alkalommal) alkalmazták, némely vizsgálatokban keverve a teljes és a részleges megvonásokat. Pszichotikus depresszióban, illetve komorbid pánikbetegség esetén az alvásmegvonás a pszichotikus és szorongásos tüneteket fokozhatja, ezért ilyen esetekben – legalábbis monoterápia formájában – ne alkalmazzuk azt. Az eljárás okozta stressz egyes krónikus szomatikus (elsősorban kardiovaszkuláris) betegségek fellángolását is okozhatja, így az ezekben szenvedő betegek esetén is érdemes megfontolnunk az alkalmazását. A *beavatkozás egyetlen valódi kontraindikációja az epilepszia*, mivel az alvásmegvonás közismerten rohamprovokáló hatással bír. Ne alkalmazzuk továbbá a kezelést olyan személyeknél, akiknek az alvásmegvonást követő napon vezetniük kell, vagy egyéb nagy koncentrációt igénylő és potenciálisan veszélyes tevékenységet kell végezniük. *Jelen irányelv, a CANMAT-tal összhangban, az alvásmegvonást elsősorban farmakoterápiával és/vagy egyéb kronoterápiás módszerekkel („sleep phase advance”-el és fényterápiával) párhuzamosan javasolja alkalmazni, de esetleg, a német irányelvvel összhangban, drog-naív betegekben monoterápiaként is adható* [1, 6, 8, 45, 61, 91, 99, 116–121].

A rendszeresen a késő őszi/téli hónapokban jelentkező, majd kezeletlen esetben típusosan tavaszra-nyárra remisszióba kerülő unipoláris depressziók (azaz az ún. „szezonális” depressziók nagyobbik része) eseteinek kezelésére hatékony módszer lehet a *fényterápia*, melynek standard protokollja szerint 10 000 lux intenzitású fényt kap a páciens napi 30 percig, kora reggel, közvetlenül ébredés után (pl. reggel 7-kor). A fényterápiához a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, jó minőségű ún. „light box” beszerzését javasoljuk a betegeinknek. A terápiás válasz cca. 1-4 hétnyi kezelés után jelenik meg. A kezelést a tavasz beálltaig célszerű folytatni (mások szerint a beteg korábbi szezonális depressziós epizódjainak spontán gyógyulási időpontját kell alapul venni, és azon túl még legalább két hétig kell a fényterápiát alkalmazni). „Téli” unipoláris depresszióban a fényterápia hatékonyságát önmagában (azaz monoterápiaként) 1. szintű evidenciák támasztják alá (míg 2. szintű evidencia támogatja a mono- vagy adjuváns fényterápia használatát *nem* szezonális depresszió enyhe és közepes súlyosságú formáiban). Megjegyzés: ez az ajánlás nem vonatkozik a szezonális unipoláris depresszió tavaszi-nyári kezdetű (ritkébb) formájára és a bipoláris betegség kontextusában jelentkező szezonális kezdetű depresszióra (melyben fényterápia mindig csak kiegészítő antimániás hatással (is) rendelkező farmakoterápia mellett adható) [49, 61, 91, 122, 123].

Az ECT a depresszió hatékony kezelésének legrégebbi módszere, melynek alkalmazása az antidepresszívumok széles körű elterjedésével lényegesen háttérbe szorult. Ma főként terápiarezisztens depresszióban (amelynek az ECT a leghatékonyabb jelenleg ismert terápiája) indokolt adni (1. szintű evidencia), továbbá akut szuicid veszéllyel és/vagy pszichotikus tünetekkel járó esetekben (1. szintű evidenciák), illetve minden további olyan esetben, ahol az azonnali javulás elemi fontossággal bír (pl. táplálkozási negativizmus jelenléte) indokolt az alkalmazása. Gyengébb evidenciák támasztják alá az ECT alábbi indikációkban való alkalmazását: katatón tünetekkel járó depresszió, gyógyszerekkel kapcsolatos ismételt intolerancia, illetve várandósság idején jelentkező depresszió. Javasolt az antidepresszív farmakoterápiát már az ECT kezelés során is adni, mert ezekben az esetekben a relapszusráta alacsonyabb, mint ha csak az ECT széria befejezése után kezdik el a farmakoterápiát [1, 5, 6, 8, 15, 34, 49, 61, 88, 99, 117, 124–127].

Az ECT-nek szerepe lehet a kezelés „fenntartó” és „profilaktikus” fázisaiban is (ezek pontos definícióját lásd később), melyek lényegében a tüneti remisszió utáni kezelést jelentik, egyrészt a kurrens epizódba való visszaesés (relapszus), másrészt az új epizód kialakulásának (rekurrencia) megelőzése céljából [45]. A kezelés „fenntartó” és „profilaktikus” fázisaiban akkor javasolt ECT-t adni, ha a beteg legalább két depressziós epizódja jól reagált a kezelés akut szakában ECT-re, de a fenntartó/profilaktikus időszakban adott farmako-, vagy kombinált farmako- és pszichoterápia ellenére állapotromlás alakult ki. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t ritkábban kell alkalmazni (pl. az akut kezelést követően heti 1 ECT 1-3 hétig, majd kéthetenként 1 ECT négy hétig, majd havonta 1 ECT két hónapig, majd 1 ECT kezelés 3 havonta), mint az akut szakaszban szokásosan adott heti 2-3 kezelés. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t érdemes farmakoterápiával együtt alkalmazni, az ECT kezeléseket pedig akár ambuláns módon is kaphatják a betegek. Ambuláns ECT kezelés után a beteg 24 óráig nem vezethet. A fenntartó/profilaktikus ECT kognitív mellékhatásai minimálisak (nem térnek el a gyógyszeres monoterápiáétól) (2. szintű evidencia) [100, 106, 128–131]. Az ECT kezeléssel kapcsolatban utalunk még az ezzel foglalkozó hazai irányelvre.

Az elmúlt cca. 1-2 évtizedben, az ECT-n túl további ún. „neuromodulációs” technikák antidepresszív hatására derült fény. A *repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS)* során egy ingerlő tekercsben folyó, időben változó erősségű áram 1-3 Tesla erősségű mágneses mezőt hoz létre, mely az agykéregben elektromos áramot indukál. A TMS kezelést számos paraméter határozza meg, úgymint lokalizáció (ingerelt agyterület); intenzitás (az elektromágneses mező erőssége); az ingersorozatok közötti időtartam (ITI); a stimuláció frekvenciája (Hz); az ülések gyakorisága; az egy terápiás ülés alatt leadott ingerlések száma; a terápiás ülések száma. Az rTMS kezelés hatékony és biztonságos módja a depresszió kezelésének, amit többek között az is bizonyít, hogy az FDA már 2008-ban engedélyezte az eszköz használatát ebben az indikációban, illetve, hogy több ország (pl. Kanada; USA; Ausztrália és Új-Zéland) depresszióra vonatkozó kezelési irányelvében is szerepel az rTMS, általában másodvonalbeli kezelésként (ez nagyon leegyszerűsítve azt jelenti, hogy amennyiben nem hatnak az AD-k, illetve a pszichoterápia, akkor adható az rTMS). Ezekkel összhangban jelen egészségügyi szakmai irányelv is támogatja a standard paraméterekkel (lásd a szakirodalomban) történő rTMS-t a depressziós epizód akut kezelésében olyan személyekben, akik minimum egy antidepresszívumra nem reagáltak. Az rTMS alkalmazható monoterápiaként és antidepresszívum mellett is (az rTMS-t a CANMAT nomenklatúra szerinti **elsővonalbeli kezelésként ajánljuk**) [15, 132-135]. Ugyan számos ezirányú vizsgálat fellelhető a szakirodalomban, jelenleg nincsen bizonyítékokon alapuló ajánlás az rTMS-nek a depressziós epizód sikeres akut rTMS kezelését követő időszakban betöltött szerepéről, azaz arról, hogy a kezelés fenntartó és profilaktikus fázisaiban (lásd később) érdemes-e – és ha igen, milyen paraméterekkel – folytatni az rTMS kezeléseket [133, 136–138]. Ezzel összhangban az akut epizódban adott sikeres rTMS kezeléssorozat után, a relapszus/rekurrencia megelőzése céljából jelen egészségügyi szakmai irányelv az antidepresszív farmakoterápia (vagy annak kombinációja pszichoterápiával) folytatását, vagy ha a beteg az akut szakban monoterápiaként kapott rTMS-t, akkor ez(ek) beállítását javasolja [133]. A *vágus-stimuláció (VNS)* kezeléshez egy pulzusgenerátor mellkasfali szubkután elhelyezése szükséges, mely a bal oldali nervus vagus nyaki szakaszát beburkoló stimuláló elektródon keresztül intermittáló módon ingerli a vagust. A bal oldali vagus főleg afferens rostokat tartalmaz (és viszonylag kevésbé van hatása a kardiális működésre), míg ingerlése egyes agytörzsi magok (többek közt a raphe és a locus coeruleus) aktivitását modulálja; ez állhat antidepresszív hatása mögött. A módszer hatékonyságát depresszióban egyelőre limitált minőségű és mennyiségű adat támogatja, az FDA csak a betegek egy szűk csoportjában (18 év feletti, legalább 4 antidepresszívumra nem kellőképpen reagáló, krónikus/rekurrens depresszióban szenvedők) adjuváns kezelésként ajánlja. Jelen egészségügyi szakmai irányelv, a CANMAT irányelvvel és az FDA ajánlással összhangban, nagyfokú AD rezisztencia esetén (nem megfelelő reakció 4 v. több AD-re), felnőttkorú betegekben ajánlja a VNS megfontolását a major depresszió akut és fenntartó terápiájában **harmadvonalbeli** kezelésként [15, 50, 132, 139, 140].

Egy további neuromodulációs módszer a *mély agyi stimuláció („deep brain stimulation”; DBS)*, mely során sebészeti úton egy/több elektródát helyeznek be az agy meghatározott területeire (MRI navigáció segítségével, sztereotaxiás keretet használva), majd az elektródá(ka)t egy a jobb oldali kulcsfontos tájára beültetett pulzusgenerátorral kapcsolják össze. Az eljárás célja az adott betegségben abnormális aktivitású neuronkörök működésének helyreállítása. Ezidáig a DBS kezelést az FDA csak neurológiai indikációkban (Parkinson-kór, disztóniák, esszenciális tremor) engedélyezte, magyarán pszichiátriai kórképekben a módszer egyelőre nem rendelkezik FDA jóváhagyással. Ennek az az oka, hogy egyelőre nincsenek jó minőségű vizsgálatok, melyek alátámasztanák a DBS hatékonyságát MDD-ben, ugyanakkor egyre több experimentális adat szól amellett, hogy terápia-rezisztens depresszióban bizonyos lokalizációkban (leginkább szubgenuális cingulum táji fehérállomány) alkalmazott DBS hatékony lehet. A fentiek miatt **jelen irányelv a depresszió kezelésében nem javasolja a DBS kezelést sem az akut, sem a fenntartó fázis részeként** [15, 50, 132, 140, 141].

Számtalan randomizált kontrollált vizsgálat, illetve ezek metaanalízise mérte fel, hogy az alternatív medicina eljárásai közül az *akupunktúra* különböző formái (manuális, elektromos, illetve lézeres stimuláció) mennyire hatékonyak a major depresszió önálló, illetve adjuváns kezelésében. A legfrissebb metaelemzések többsége arra a következtetésre jutott, hogy bár vannak biztató eredmények, az akupunktúra hatékonyságáról nem állíthatunk semmi bizonyosat, mivel az erre vonatkozó evidenciák nagyon rossz minőségűek. Mindezek alapján, a jelen egészségügyi szakmai irányelv nem javasolja az akupunktúra használatát a depresszió kezelésében [91, 142–148].

Gyógyszeres kezelés

Ajánlás10

A világon a legelterjedtebb (leggyakrabban alkalmazott) és bizonyítottan hatékony módszer a depresszív zavarok kezelésében a farmakoterápia; ennek megfelelően nem meglepő, hogy a farmakoterápia használata szinte minden esetben indokolt (vagy legalábbis indokolt lehet). (A)

Általános irányelvek

A depressziós epizód súlyossága és a farmakoterápia alkalmazásának indokoltsága közötti összefüggésekről (lásd „Az unipoláris depressziók terápiája” című fejezet utolsó paragrafusát), a gyógyszeres- és a pszichoterápia együttes alkalmazásáról (lásd a „Pszichoterápia” című alfejezetet), illetve a pszichoedukáció szükségességéről (lásd a „Pszichoedukáció, általános intézkedések című” alfejezetet) már korábban említést tettünk.

A depresszió kezelése során a mindenkor kitűzendő cél a teljes remisszió (tünetmentesség) elérése, hiszen a csak részlegesen (reziduális tünetekkel) gyógyult betegeknél a visszaesés/visszatérés esélye sokkal nagyobb. A korai kezelésbe vétel jelentőségét aláhúzza az a tény, hogy – ahogy már korábban is említettük – a legtöbb vizsgálat szerint (függetlenül attól, hogy az első vagy rekurrens epizódról van szó), minél rövidebb ideig marad kezeletlen a betegség, annál jobb terápiás válasszal számolhatunk [39, 45, 61, 86, 149].

Mai ismereteink szerint nincsen univerzális antidepresszívum, és a depressziós betegek különböző csoportjai – a diagnosztikai kategóriáktól és az aktuális súlyosságtól függetlenül – különböző hatásmechanizmusú antidepresszívumokra reagálnak. Ennek magyarázata minden bizonnyal abban rejlik, hogy a depresszió nemcsak klinikailag és pszichoszociálisan, hanem genetikailag/biológiailag is heterogén betegség. A klinikai gyakorlatban használatos antidepresszívumok majdnem mindegyike (bár esetenként eltérő hatásmechanizmussal) a központi idegrendszer szerotonin, noradrenalin vagy dopamin anyagcseréjét befolyásolja (többnyire fokozza), és feltételezhető, hogy ezen neurotranszmitterek szintje/aktivitása major depressziós epizód alatt lényegesen csökken, bár újabb adatok szerint a glutamaterg, illetve a GABA-erg rendszer zavara is igazolható a kórképben [1, 61, 150–154]. A Magyarországon jelenleg forgalomban lévő, antidepresszívumként regisztrált készítmények a következők: tri-/tetraciklusos szerek, SSRI-k, SNRI-k (venlafaxin, duloxetin), az SSRE típusú tianeptine, a NaSSA típusú mirtazapin és mianszerin, az NDRI típusú bupropion, a szelektív noradrenalin visszavételgátló reboxetin, a SARI típusú trazodon, a RIMA típusú moklobemid, valamint a melatonin-1 és -2 receptor agonista és 5-HT_{2c} antagonistá agomelatin, továbbá a multimodális hatású vortioxetin és az elsődlegesen az NMDA receptorokon nonkompetitív antagonistá hatással rendelkező esketamin (az egyes hatóanyagok jellemzőit [adagolás, mellékhatások, gyógyszerinterakciók, stb.] lásd azok mindenkor hatályos gyógyszeralkalmazási előírásaiban) [152, 153, 155]. Számos, dupla-vak, randomizált, kontrollált vizsgálat, illetve ezek metaanalízise bizonyította, hogy a placebohoz képest az antidepresszívumok mindegyike szignifikánsan hatékonyabb. Egyes, de közel sem minden eredmény szerint minél súlyosabb a depresszió, annál nagyobb az antidepresszívum-placebo különbség a hatékonyság tekintetében [45, 49, 99, 153, 156–164]. Bár a kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT-k) szerint a major depressziós betegek cca. 50% százaléka *reszpondernek* bizonyul, vagyis lényeges javulást vagy tünetmentességet érnek el az első választott antidepresszívum mellett, a *remitterek* (azaz a tünetmentességet elérők) aránya értelemszerűen kisebb ennél, mintegy 35 százalék (sőt, a klinikai mindennapokban végzett felmérések ugyanezt az arányt még alacsonyabbnak, mintegy 15–35%-nak találták). Az antidepresszívumok esetén a „number needed to treat” (NNT) érték 5–7 [45, 84, 165].

A tri- és tetraciklikus antidepresszívumokhoz képest az antidepresszívumok újabb generációi, bár hatástani csoportonként és szerenként eltérő módon, de alapvetően kevesebb mellékhatással rendelkeznek (ezért a betegek ritkábban hagyják abba szedésüket), míg a hatékonyságuk nem (vagy csak minimálisan) marad el a TCA szerekétől. Az újabb generációs készítmények (SSRI, SNRI, illetve egyéb kettős hatású antidepresszívumok, valamint az agomelatin, a reboxetin és valószínűleg a vortioxetin), illetve a moclobemid további előnye, hogy még extrém nagy dózisokban is sokkal kevésbé toxikusak, mint a régi szerek, így egy esetleges túladagolás esetén lényegesen kisebb a halálos kimenetel veszélye. Egy számos TCA típusú és újabb generációs hangulatjavítót (összesen 21 antidepresszívumot)

egymással összehasonlító nemrégiben publikált metaanalízis eredményei szerint viszonylag kevés *szignifikáns* különbség mutatkozik az egyes szerek hatékonysága és tolerálhatósága közt. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a hatékonyság és a tolerálhatóság együttes figyelembevétele alapján a legjobb szerek kivétel nélkül az újabb hatóanyagok közül kerültek ki (eszitaloprám, mirtazapin, paroxetin, agomelatin és szertralin) [2, 6, 8, 34, 45, 49, 88, 99, 124, 126, 156, 158, 159, 161, 166-175].

Unipoláris depressziós betegek hosszútávú antidepresszív gyógyszeres kezelése során viszonylag gyakran tapasztalható az ún. „*tachyphylaxis*” jelensége (melyről, mint a bipolaritás markeréről, már szó esett a „*Differenciáldiagnosztika*” című alfejezetben), ami azt jelenti, hogy a kezdetben hatékony antidepresszívum, részlegesen vagy teljes mértékben elveszti a hatását. A tachyphylaxis megjelenését az MDD-s betegek 9-57%-ban figyelték meg [29, 37, 57, 72, 75].

Felhívánk rá a figyelmet, hogy bizonyos betegcsoportok (várandósok, illetve gyermekvállalást tervezők, gyermeküket anyatejjel táplálók kismamák, gyerekek/serdülők stb.) farmakoterápiájára (ideértve nemcsak az antidepresszívumokat, de a depresszív kórképek kezelésében szóba jövő egyéb szereket, mint lítium, SGA-k, benzodiazepinek) vonatkozó javaslatok eltérhet(nek) az általános irányelvektől; ezen betegcsoportok kezelését más hazai irányelvek tárgyalják [176, 177].

Antidepresszív farmakoterápia és szuicídium

Meggyőző adatok bizonyítják, hogy a *felőttkori* unipoláris depresszió eredményes akut és hosszú távú, AD_val történő gyógyszeres kezelése lényegesen csökkenti a további öngyilkossági kísérletek és a befejezett szuicídiumok számát (a gyermek-, illetve serdülőkor kapcsán lásd jelen alfejezet utolsó mondatát) [1, 14, 35-37, 152, 178]. Jelenleg azt gondoljuk, hogy az antidepresszívumok jól dokumentált, és a betegek döntő többségénél jelentkező szuicid prevenció hatás mellett van egy olyan nagyon kicsi alcsoport, melyben a gyógyszer rontja a gyógyítani kívánt állapotot. Legújabb adatok szerint ez a csekély szubpopuláció a fel nem ismert, és unipoláris depresszióként kezelt bipoláris depressziós betegek közül kerül ki, akiknél a hangulatstabilizáló kezelés nélkül végzett antidepresszív monoterápia agitációt, illetve depressziós kevert állapotot provokálhat, súlyosbítva ezáltal a szuicid rizikót is [57]. Ezért (is) igen fontos azoknak a klinikai jeleknek a felismerése, melyek a depressziós epizód hátterében álló bipoláris zavarra utalnak (lásd a *Differenciáldiagnosztika* című alfejezetet).

Mivel a depressziós betegek pszichiátriai kezelésbe vételének egyik leggyakoribb okaként számontartott szuicid magatartás nem csökken azonnal a kezelés megkezdése után, a magas szuicid rizikójú beteg pszichiátriai hospitalizációja indokolt [6, 50, 152]. Depressziós betegek terápiája során – különösen az első napokban/hetekben – a beteg és családtagjainak részletes felvilágosítása, gondos megfigyelés és rendszeres kontroll, valamint adjuváns szorongásoldó/altató farmakoterápia szükséges [179]. Megemlítenéd, hogy a gyermek-, illetve serdülő-, továbbá fiatal felnőttkori betegek között az új típusú antidepresszívumokkal történő kezelés relatíve gyakrabban indukál szuicidalitást, mint a 25 éves kor felettiekben [14, 180, 181].

Az unipoláris depresszió akut antidepresszív farmakoterápiája

A kezelés *akut fázisának* azt az időszakot nevezzük, mely a kezelés bevezetésétől a teljes tüneti remisszió eléréséig tart, és amit a kezelésnek az ún. fenntartó (kontinuációs) fázisa követ. Amennyiben nem szuicidális járóbetegnél gyógyszeres kezelést (is) kezdünk, a beteget a gyógyszer felírása után max. 2 héttel rendeljük vissza, majd a kezelés első három hónapjában 2-4 hetenként tartunk kontrollviziteket (ezt követően, ha a terápiás válasz kielégítő, elég ritkábban találkozni a beteggel). A 30 évnél fiatalabb és/vagy szuicidális* ambuláns betegek kontrollja gyakrabban javasolt (először a gyógyszerfelírás után 1 héttel, majd utána is gyakrabban, mint a nem veszélyeztetett csoportban) [45, 49]. Függetlenül az előre megbeszélt időpontokban tartott kontrollvizitektől, ajánlott, hogy az ambuláns betegeknek lehetőséget biztosítsunk arra, hogy a kezelőszeméllyel telefonon fel tudják venni a kapcsolatot, amennyiben nem várt mellékhatást észlelnének, állapotuk rosszabbodna stb.

**Megjegyzés: a beteget közvetlen szuicid veszély esetén nem szabad ambulánsan kezelni, így a fenti ajánlás csak a nem közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekre alkalmazható (lásd „Az unipoláris depressziók terápiája” című fejezet bevezető részében).*

Elsőként választandó antidepresszívumok, illetve a várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásának szempontjai

A CANMAT szerint az unipoláris major depresszió kezelésében erős, gyenge, illetve feltételes ajánlással rendelkező antidepresszívumok/SGA-k a következők: *erős* ajánlással rendelkeznek az SSRI-k, az SNRI-k, az agomelatin, a bupropion, a mianszerin, a mirtazapin és a vortioxetin; *gyenge* ajánlással rendelkeznek a TCA-k, a moklobemid, a trazodon és a kvetiapin, míg feltételes ajánlással rendelkezik a reboxetin (*megjegyezzük, hogy az összes említett antidepresszívum hatékonysága 1. szintű evidencián alapul*) [14]. Az, hogy a depressziós beteg melyik antidepresszívumra fog várhatóan

reagálni, egyedileg különböző, és számos, csak az adott beteg célzott vizsgálata során felderíthető tényezőtől függ; ezért nem lehet egyetlen készítményt sem megnevezni, amelyet minden betegnél elsőként kell alkalmazni. Az általánosan elfogadott vélemények szerint – legalábbis az első kezelt depressziós epizód során – az *egy antidepresszívummal való kezelésre (azaz antidepresszív monoterápiára) kell törekedni*, hiszen az antidepresszívumok kombinálását a legtöbb irányelv csak akkor javasolja, amikor a monoterápiára adott válasz elégtelen [14, 45, 88].

Továbbá – főleg, ha a beteg egyéb betegségeire is szed gyógyszereket – törekedjünk olyan hatóanyag beállítására, amelytől a legkevesebb gyógyszer-interakció várható (lásd még a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” fejezetet is) [14, 182].

Továbbá igyekezzünk olyan antidepresszívumot választani, amely egyesíti a maximális hatékonyságot a maximális tolerálhatósággal; mint korábban említettük a legfrissebb eredmények szerint ezeknek a kritériumoknak leginkább az eszitalopram, a mirtazapin, a paroxetin, az agomelatin és a szertralin felelnek meg [161].

A várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásához jó támpontot adhat a beteg, vagy elsőfokú vérrokona esetleges megelőző, gyógyszeresen kezelt depressziós epizódja során mutatott pozitív klinikai válasza [fordítva, kerüljük azon szerek alkalmazását, melyek(et) az adott betegben korábban ineffektívek voltak és/vagy az akkor tapasztalt mellékhatások miatt a beteg nem szívesen szedne] [6, 45, 49, 182].

Néha a *klinikai keresztmetszeti/hosszmetszeti kép* jellegzetességei is útmutatást adhatnak a gyógyszerválasztást illetően. Így például *gátolt, anergiás tüneti kép* esetén inkább noradrenerg (pl. maprotilin), valamint kettős hatású (SNRI) szerektől, illetve eszitaloprámától (és más SSRI-től) várható jobb eredmény [102, 152]. Régebben az ún. *atípusos depressziós epizód* (melyet hiperfágia, hiperszomnia, nagyfokú hangulati reaktivitás, „fordított” napszaki ingadozás stb. jellemez) kezelésében elsősorban a MAO-bénítokat gondolták hatásosnak, de az újabb vizsgálatok szerint nem bizonyítható, hogy ebben a betegcsoportban bármely antidepresszívum jobb lenne a másiknál. *Szomatikus fájdalommal komorbid depresszióban* duloxetin javasolható. *Kifejezett kognitív zavarral járó esetekben* a vortioxetin, míg az *alvászavarral járó esetekben* az agomelatin, a mirtazapin, a trazodon, illetve a kvetiapin ajánlható. A *szezonális (téli megjelenésű) affektív zavarban* régebben az SSRI szereket hatékonyabbnak tartották, de a jelen tudásunk szerint nincsen rá bizonyíték, hogy ebben az indikációban bármely szer hatékonyabb lenne a többinél [14, 102, 152]. A *melankóliás depressziós epizód* kezelésében egyes vélemények szerint jobbak a többféle transzmitterrendszer befolyásoló gyógyszerek (MAOI-k, TCA-k, SNRI-k, vagy a NaSSA típusú mirtazapin), mint az SSRI-k [152, 153, 183, 184], míg más szerzők szerint nincsen rá bizonyíték, hogy ebben az epizódtípusban bármely antidepresszívum-család egyértelműen hatékonyabb volna a többinél [14].

A 25 évnél fiatalabb depressziós betegek sokkal jobban reagálnak a szerotonerg antidepresszívumokra, mint a noradrenerg és a TCA szerekre, míg az idősebb betegeknél ilyen különbség nincsen [152, 185].

Egy további szempontja az antidepresszívum-választásnak a túlادagolás kapcsán jelentkező súlyos/letális következmények gyakorisága. *Szucidális páciensek* kezelésében igyekeznünk kell a túlادagolás esetén is biztonságos szereket (pl. agomelatin; bupropion; SSRI-k; SNRI-k; mirtazapin; tianeptin; moclobemid; és valószínűleg a vortioxetin) javasolni, míg kerülnünk javasolt az ebből a szempontból magas rizikójú szereket (tri- és tetraciklikus szerek, illetve az irreverzibilis MAO gátlók) [45, 175].

Az antidepresszívum kiválasztásában további szempontok még: a gyógyszer mellékhatásai (lásd a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” című fejezetben), az esetleges komorbid pszichiátriai és testi betegségek, illetve a parenterális (intramuszkuláris vagy intravénás) alkalmazhatóság elérhetősége [6, 14, 45, 152]. A komorbid szomatikus betegségek figyelembevételére az antidepresszívum kiválasztásánál számtalan esetben szükség van; például koronária betegekben olyan szereket alkalmazunk, amelyek nem csökkentik a vérnyomást [45]. Az intravénásan és per os is alkalmazható antidepresszívumok (clomipramin, citalopram) kapcsán elmondható, hogy a kétféle beadási mód nem különül el egymástól egyértelműen sem a hatékonyság, sem a hatáskezdet sebessége tekintetében [186, 187]. A *parenterális* (intramuszkuláris vagy intravénás cseppinfúzióban történő) adagolást így elsősorban a noncompliance (gyógyszer-negativizmus), vagy a súlyos felszívódási zavar indokolhatja [188].

Mindenképpen meg kell említeni, hogy a klasszikus antidepresszívumok mellett az atípusos, azaz az SGA-k közé tartozó, antipszichotikum, a *kvetiapin* (monoterápia) 150-300 mg/nap dózisban alkalmazható az unipoláris major depresszió kezelésében (gyenge ajánlással bíró szer) [14, 189].

A DSM-5-ben *kevert jellegű depressziós epizódnak* (vagyis amikor a major depressziós epizódban egyidejűleg vannak jelen (hipo)mániás tünetek is), a klinikumban pedig gyakran *agitált depresszió*nak (esetleg *depressziós kevert állapot*nak) nevezett állapot kezelését részleteiben nem tárgyaljuk, mivel egyre erősebb, bár nem egyöntetű, szakmai konszenzus van arra nézvést, hogy ez az állapot a bipoláris spektrum része, így kezelése során a bipoláris depresszió kezelési elveit kell követni (így az antidepresszívummal végzett kezelés [főleg monoterápiaként] kerülendő és helyette hangulatstabilizáló szereket, illetve második generációs antipszichotikumokat kell alkalmazni) [57, 60–64, 190].

Az antidepresszívumok adagolása, az antidepresszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika

Az antidepresszív gyógyszeres kezelésre az esetek döntő többségében *per os* formában kerül sor. Bár az antidepresszívumok hatékony adagja egyénileg különbözik, az ajánlott terápiás dózist (lásd az adott szer alkalmazási előírásában), hacsak markáns mellékhatások jelentkezése nem akadályozza ezt, mindenképpen javasolt elérni, hiszen ez a feltétele annak, hogy megítélhessük, hogy a szer hatékony-e [6, 49, 88, 188]. Főleg ambuláns esetekben célszerű kisebb adagokkal kezdeni a terápiát [188]. A dozírozás, de még inkább a kezdődózis és annak feltitrlása a terápiás dózísig mindig individuális és azt a beteg testsúlyához, életkorához, társbetegségeihez, az általa szedett egyéb gyógyszerekhez (lásd a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” című fejezetet), illetve egyéni érzékenységéhez (az esetlegesen megjelenő mellékhatásokhoz) kell igazítani. Így például időskorban, komorbid szorongásos (pl. pánikbetegség) és szomatikus betegségek (pl. a májat érintő, illetve kardiovaszkuláris kórképek) jelenlétekor alacsonyabb kezdődózis javasolt. Időskorban a végleges (terápiás) dózis is alacsonyabb lehet, mivel szérumszint vizsgálatok igazolták, hogy idősokban (vs. fiatalokban) azonos dózis magasabb szérumszinteket okoz [6, 45, 188].

Az antidepresszívumok rutinszerű szérumszint mérése nem ajánlott. Különösen igaz ez az újabb generációs antidepresszívumokra, melyeknél a szintek és a terápiás válasz közti korreláció gyenge. Az antidepresszívumok szérumszint mérésének két esetben van létjogosultsága: 1. alacsony dózisok mellett megjelenő mellékhatások esetén, a lassú („poor”) metabolizálók detektálására; illetve 2. többféle antidepresszívum magas dózisára is rezisztens páciensek esetén, az ultrarapid metabolizálók (és a nonadherencia) kiszűrésére. A *farmakogenetikai tesztek* (vagyis a különféle gyógyszermetabolizmusban résztvevő enzimek génjeinek genotipizálása) *rutinszerű elvégzése szintén nem ajánlott*, elvégzésének indikációi megegyeznek a szérumszintmérés javallataival, továbbá akkor is indokolt őket elvégezni, amennyiben a terápiás dózis mellett alacsony vagy magas gyógyszer szinteket mérünk. A gyógyszer szint-mérésénél ügyeljünk bizonyos technikai részletekre, például: 1. a mintát akkor kell levenni, amikor a szintek várhatóan a legalacsonyabbak, vagyis a beteg aktuális gyógyszerbevételi időpontja előtt; illetve 2. egyes szereknek a metabolitjai is aktívak, így ezeknél a gyógyszereknél a hatóanyag és az aktív metabolit szintjének az összegét kell figyelembe venni. Amennyiben a terápiás dózis mellett a beteg gyógyszer szintje bármely irányban eltér, igyekezzünk kideríteni annak lehetséges okát (pl. noncompliance, lassú vagy ultrarapid metabolizáló státusz, felszívódási zavar, gyógyszerinterakció) [14, 45, 48, 50, 102, 125]. A farmakogenetikai tényezők jelentőségét mutatja az antidepresszívumok kapcsán, hogy már jelenleg is van két olyan génvariáns, melyek hordozóinál az FDA dóziszigazítást ír elő (CYP2C19 lassú metabolizálók nem kaphatnak 20mg/nap feletti dózisban citalopramot, illetve a CYP2D6 lassú metabolizálók nem kaphatnak 10 mg/nap feletti dózisban vortioxetint) [191]. Megjegyeznénk még, hogy szemben az antidepresszívumokkal a *lítium szérumszintjét* rendszeresen ellenőrizni kell (lásd a gyógyszer alkalmazási előírását) [57].

Mivel az antidepresszívumok *minimálisan 2-4 hét múlva hatnak* (a mirtazapin, az agomelatin, a venlafaxin esetén ez az időszak rövidebb lehet), antidepresszívumot váltani ezen periódusban (ha csak súlyos mellékhatás nem indokolja) értelmetlen és felesleges [14, 188, 192, 193]. Megjegyeznénk, hogy bár az adott betegben hatékony antidepresszívum hatáskezdet 2-4 hétnyi szedés után várható, a *maximális hatás (a teljes tünetmentesség elérése) csak kb. 8-12 hétnyi szedés után várható* [83]. A beteget az antidepresszív kezelés megkezdésekor – a mindenkor kötelező pszichoedukáció részeként – fel kell világosítani a készítmény várható mellékhatásairól, illetve arról, hogy lényeges javulás csak a kezelés második, tünetmentesség pedig a nyolcadik hete után várható [188].

Antidepresszív farmakoterápia során a kezelés 2-4. hetére jelentkező klinikailag is értékelhető, jelentős javulás (a kiindulási összpontszám 20-30%-os vagy annál nagyobb csökkenése) *általában* előrejelzi a későbbi (6-12 hétnyi kezelés után tapasztalható) nagymértékű és tartós javulást. Fordítva, ha az első 2-4 hét alatt nem észlelhető lényeges javulás, az a későbbi rossz terápiás választ *valószínűsíti*. Ugyanakkor a korai antidepresszívum válasz (vagy annak hiánya) nem elég pontosan jelzi előre, hogy a későbbiekben a beteg reagálni fog-e az adott hatóanyagra [2, 14, 194–198]. *Ennek megfelelően jelen irányelv az elégtelen korai (2-4 hétnyi kezelést követő) terápiás válasz esetén nem javasolja az antidepresszívum-váltást* [14].

2-4 (idősokban akár 6) hét adekvát dózisú antidepresszív kezelés után nem, vagy nem eléggé (a kiindulási tünet súlyosság kevesebb, mint 20-30%-kal csökken) javuló betegnél *az antidepresszív szer napi adagjának fokozatos emelése javasolt az ajánlott maximális dózísig* (vagy ha a beteg ezt nem tolerálja, akkor addig a dózísig, amit még tolerál) [14, 45, 49, 88, 125, 199]. Ugyanakkor tudnunk kell, hogy dózisemelés hatékonyságát az SSRI-k (kivéve talán a citalopramot), illetve 30 mg/nap felett a mirtazapin vonatkozásában nem támasztják alá bizonyítékok (a TCA-k, a venlafaxin és a tranilcipromin kapcsán gyenge bizonyítékok szólnak a dóziseszkaláció mellett) [4, 45, 102, 125, 200–202].

Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás**Ajánlás11**

Az elsőként választott antidepresszívumra nem (vagy nem megfelelő mértékben) reagáló depressziós betegeknél további terápiás intézkedésekre van szükség. (A)

Ha a beteg állapota kb. 4-6 hétnyi, az ajánlott maximális dózisban (vagy, ha a beteg ezt nem tolerálta, akkor abban a legmagasabb dózisban, amit még tolerált) adott antidepresszívum terápia mellett sem javul érdemben, és a látszólagos rezisztenciát okozó tényezők (lásd ezeket a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben” című fejezetben) kizárhatóak, a következő gyógyszeres lehetőségek közül kell választani: *augmentáció*, *kombináció*, illetve *antidepresszívum-váltás*. A nem kielégítő gyógyszeres válasz hatékonyságát nemcsak a farmakoterápiás modalitáson belül maradva, és az említett három technikát alkalmazva, de más terápiás modalitások – pl. pszichoterápia, ECT, TMS, alvásmegvonás, fényterápia – hozzáadásával is fokozhatjuk (lásd az ajánlás más részein tárgyalva ezeket) [2, 4, 14, 15, 45, 88, 91, 102, 103, 133, 188]. Néhány szempont segíthet eldönteni, hogy a felsorolt három módszer közül (*augmentáció*, *kombináció*, illetve *antidepresszívum-váltás*) melyiket válasszuk. A *váltás*, mint stratégia, inkább akkor indokolt, ha a beteg egyáltalán nem, vagy csak minimális (25%-nál kisebb) mértékben reagál az antidepresszívumra (értelemszerűen váltást indokol még az is, ha a beteg az adott hatóanyagot nem tolerálja). Amennyiben parciális (25%-nál nagyobb mértékű, de elégtelen) terápiás válasz jelent meg, akkor inkább az *augmentációs*, illetve a *kombinációs* stratégia választása javasolt (ezt a két stratégiát természetesen csak akkor alkalmazzuk, ha az eredeti antidepresszívumot a beteg jól tolerálja) [14, 202]. A háromféle módszert az alábbiakban részletezzük:

A) Az eddig alkalmazott antidepresszívum hatásának fokozását egy nem antidepresszívumként számon tartott hatóanyag hozzáadásával „*augmentáció*”-nak hívjuk. Az *augmentáció*nak számos régebbi (pl. a lítiummal, vagy pajzsmirigyhormonnal végzett) és újabb verziója (SGA-kal végzett) ismert. A legerősebb szintű bizonyítékok jelenleg a lítiummal, illetve egyes SGA-kal (jelesül az aripiprazollal, a kvetiapiinnal és a brexpiprazollal) való *augmentációt* támogatják (1 szintű evidencia), vagyis első körben *augmentációra* ezek közül válasszunk egyet. A *trijód-tironin* (T_3), az olanzapin és a riszperidon *augmentációra* való alkalmasságát eggyel gyengébb szintű evidenciák támasztják alá, így ha az előző mondatban szereplő szerek valamilyen okból nem adhatóak, ezek közül válasszunk egyet (*Megjegyzés*: hazánkban jelenleg csak T_4 tartalmú pajzsmirigy-készítmények érhetőek el, amik ebben az indikációban kevésbé vizsgáltak és kevésbé hatékonyak, mint a T_3 , így a hatékonyságukra vonatkozó evidencia szint is alacsonyabb, mint a T_3 -ra vonatkozó). Egyéb szóba jöhető gyógyszerekkel (pl. lamotrigin, buspiron, carbamazepin, valproát, pramipexol, pindolol) történő *augmentációt* jelen egészségügyi szakmai irányelv nem támogat. A modafinil *augmentáció* indokoltságát (hasonlóan a T_3 -hoz, az olanzapinhoz és a riszperidonhoz) 2. szintű evidencia támogatja, és mivel egy pszichostimuláns, különösen hatékony lehet az anergiával, fáradtsággal, hiperszomniával, memóriazavarokkal járó esetekben; ugyanakkor a szerrel való hazai tapasztalatok hiánya miatt jelen egészségügyi szakmai irányelv nem támogatja az MDD terápiájában való használatát. Az ösztrogén *augmentáció*nak a peri/posztmenopauzális depresszió kezelésében betöltött potenciális szerepével kapcsolatos ismereteket jelen egészségügyi szakmai irányelv nem tárgyalja, arra vonatkozó ajánlást sem pro, sem kontra nem ad ki; etekintetben lásd az idézett szakirodalmakat. Az *augmentációra* javasolt dózisok a következők: aripiprazol: 2,5-10 mg/nap; brexpiprazol: 1-3 mg/nap; lítium: terápiás szérumszint eléréséhez szükséges dózis; kvetiapin: 50-300 mg/nap; T_3 : 25-50 µg/nap (T_4 : 200-400 µg/nap – ugyanakkor a T_4 tartalmú szerek hazai alkalmazási előiratában szereplő dózisaajánlások miatt inkább maradjunk a 200-300 µg/nap tartományban); riszperidon: 1-3 mg/nap; olanzapin: 2,5-10 mg/nap. A lítium *augmentáció* hatékonyságának prediktora a háromnál több epizód és az elsőfokú rokonok között előforduló major depresszió, illetve bipoláris betegség. A lítium *augmentációt* kerülnünk olyan nőbetegekben, akik várandósok szeretnének lenni (vagy már várandósok) [14, 45, 49, 56, 88, 90, 102, 203-206]. A kariprazin egy fázis 2 vizsgálat szerint eredményesen *augmentálta* az antidepresszívumok hatását, amit azonban két későbbi vizsgálat nem tudott megerősíteni, így jelen egészségügyi szakmai irányelv nem támogatja a kariprazin adását az MDD-hez társuló depressziós epizódban az antidepresszívum terápia *augmentálására* [45, 207–209]. Az SGA-val történő *augmentálás* hátránya, hogy nincsenek jó minőségű adatok a hosszú távon történő antidepresszívum+SGA terápia biztonságosságáról és hatékonyságáról, így az SGA *augmentációt* elsősorban a kezelés akut fázisában javasolt alkalmazni (lásd még az „Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése” és az „Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése” című fejezeteket) [4].

Az *augmentálás* hatékonyságát (hasonlóan az antidepresszívumok hatékonyságához) csak hetekkel az *augmentálásra* használt szer beállítása után érdemes elbírálni. Így a különféle irodalmi források a lítium cca. 4 hetes, a T_3 cca. 4-6 hetes,

az SGA-k minimum 2 hetes adását tartják elegendőnek ahhoz, hogy a hatékonyságukról nyilatkozni tudjunk [45, 189, 203].

Az utóbbi években egyre több kutatás foglalkozott a különféle *vitaminok, nyomelemek, gyógynövények* önálló vagy adjuvánsként történő alkalmazásával, a depresszió kezelésében. Jelen egészségügyi szakmai irányelv az ezekkel a szerekkel történő monoterápiát nem javasolja (leszámítva a feljebb tárgyalt orbáncfűkivonatot), míg adjuvánsként elsősorban a legerősebb (1. szintű) evidenciával rendelkező omega-3 zsírsav készítményeket javasolja használni. Ezek kapcsán megjegyezzük, hogy az adjuvánsként alkalmazott készítmény EPA tartalma a teljes omega-3 zsírsavtartalom minimum 50%-át (de inkább 67%-át) tegye ki, továbbá az EPA dózisa érje el a napi 1-2 grammot. Ezen hatóanyagok közül még a folát típusú molekulákból a metilfolát adjuvánsként betöltött szerepe tűnik elég jól alátámasztottnak, ugyanakkor az ehhez szükséges „megadózist” (≈ 15 mg/nap) a hazánkban elérhető vitaminkészítményekkel (azok alacsony metilfolát tartalma miatt) nehéz elérni. Az adjuvánsként adható gyógynövények közül a sáfrány (*Crocus sativus* L.) hatékonyságát 2. szintű evidencia támasztja alá, ugyanakkor a legnagyobb elemszámú RCT-ben felemás hatás mutatkozott (a klinikus által kitöltött tünetbecslő skála szignifikáns javulást tükrözött az aktív szert szedő csoportban, míg a teszt önkitöltő párját használva nem volt értékelhető különbség az antidepresszívumot és sáfrányt vs. antidepresszívumot és placebot szedő csoportok közt). Ennek alapján a jelen egészségügyi szakmai irányelvet fejlesztő csoport úgy döntött, hogy egyelőre nem ad ki ajánlást a sáfrány adjuvánsként való alkalmazásával kapcsolatban [84, 85, 91, 210–213].

B) Ha az eddig alkalmazott antidepresszívum mellé egy más hatástani csoportba tartozó antidepresszívumot adunk, azt *kombinációnak* nevezzük. Elvileg számtalan módon lehet együtt adni a különféle antidepresszívumokat, *de a szakirodalom viszonylag egyöntetűen azokat a kombinációkat találta hatékonynak, melyekben egy α_2 adrenerg receptorblokkolót (mirtazapin, mianszerin) adunk együtt egy reuptake gátlóval (SSRI, SNRI) vagy valamelyik TCA szerrel.* Így a jelen egészségügyi szakmai irányelv is ezeket a kombinációkat javasolja. Metanalízisből származó eredmények szerint a kombinációs terápia tolerálhatósága (vs. monoterápia) rosszabb, de a különbség nem szignifikáns. Többféle antidepresszívum együttes adásánál fokozódik a szerotonin szindróma megjelenésének a kockázata (lásd a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” alfejezetben). Hasonlóan az augmentációhoz, a kombináció hatékonyságát is csak cca. 4 héttel a kombináció kezdete (vagyis a második antidepresszívum beállításának időpontja) után lehet hitelesen megállapítani [4, 45, 52, 102, 125, 214, 215].

C) Ha az eredetileg szedett antidepresszívumot elhagyjuk és egy másikat állítunk be *antidepresszívum-váltásról beszélünk.* A váltás akkor javasolt, ha az adott antidepresszívumra a beteg nem reagál (azaz 25%-nál kisebb mértékű a javulás) és/vagy rosszul tolerálja azt [14, 90, 102, 184, 202]. Ugyan elégtelen terápiás válasz esetén a klinikai praxisban az antidepresszívum-váltás gyakran alkalmazott módszer, *nincsenek olyan jó minőségű bizonyítékok, amik alátámasztanák a váltás hatékonyságát, akár ha az eredeti szer folytatásával, de méginkább, ha az augmentációval hasonlítjuk azt össze* [14, 107, 125, 201, 202, 215–218]. A váltás előnye (az augmentációval, illetve a kombinációval szemben), hogy a beteg monoterápiában marad, így nem kell számolnunk a gyógyszer-interakciókból, és a több szer mellékhatásainak összeadódásából származó problémákkal (sőt a monoterápiához való adherencia is valószínűleg jobb, mint a kombinált terápiához való adherencia), míg hátránya, hogy a hatása lassabban épül fel, mint az augmentációnak, illetve a kombinációnak, továbbá, hogy elveszhet a leváltott antidepresszívum (minimális) jótékony hatása is [4, 45, 107]. Aszerint, hogy az antidepresszívum, amire váltunk azonos, vagy más hatástani csoportba tartozik, mint az a hatóanyag, amiről váltunk, beszélünk hatástani csoporton belüli („intra-class”), vagy hatástani csoportok közötti („inter-class”) váltásról; jelenleg nincsen rá bizonyíték, hogy bármelyik forma hatásosabb volna a másiknál [45, 184]. Amennyiben elégtelen terápiás válasz miatt váltunk hangulatjavítót, *jelen irányelv egy másik hatástani csoportba tartozó szerre való váltást javasol* [4, 88, 102, 107]. Bár fellelhetőek arra vonatkozó irodalmi adatok, hogy milyen hatóanyag(csoport)ról milyen hatóanyag(csoport)ra érdemes váltani [lásd például 102, 217, 219], az előző mondatban tettél konkrétan ajánlást nem kívánunk tenni. Ugyanakkor jelen egészségügyi szakmai irányelv készítői úgy vélik, hogy néhány addicionális szempont segíthet a váltás kapcsán az új hatóanyag kiválasztásában: 1. ha van ilyen, érdemes azt a hatóanyagot választunk, amire a beteg korábban reagált; 2. ha van rá klinikai vizsgálatokból származó adat, hogy egy hatóanyag hatékonyabb a leváltani kívántnál, akkor válasszuk azt [ilyen összehasonlító adatok találhatóak például a 161-es referenciában]; 3. az epizód tünettanai sajátosságai is segíthetnek az új szer kiválasztásában (ehhez lásd az „Elsőként választandó antidepresszívumok, illetve a várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásának szempontjai” című fejezetet) [14, 102, 107, 184]. Ha *intolerancia miatt történik az antidepresszívum-váltás*, akkor nem feltétlenül szükséges más hatástani csoportba tartozó molekulát választani (pl. gyakori, hogy a beteg nem tolerálja az egyik SSRI-t, de jól tolerál, és reagál is, egy másik SSRI-ra), ugyanakkor ha olyan mellékhatás miatt váltunk, ami az adott hatástani csoportba tartozó összes hatóanyagra jellemző (pl. szexuális diszfunkció SSRI mellett), akkor érdemes egy

másik csoportba tartozó, lehetőleg az adott mellékhatástól mentes antidepresszívumra váltani [88, 184]. A legtöbb [102, 107, 184, 202, 218], de nem minden [220], irodalmi forrás szerint a *váltás preferált módszere az ún. „konkurrens váltás”* (másnéven „cross-tapering” vagy „cross-over” váltás), ami azt jelenti, hogy általában kb. 1-2 hét alatt fokozatosan leépítjük az eddig szedett hatóanyag dózisát, ezzel párhuzamosan pedig feltitrljuk az új szer dózisát. A módszer alkalmazásánál számolni kell a régi és az új szer közti gyógyszerinterakció, akár szerotonin-szindróma (lásd később), kialakulásával, ugyanakkor ez a váltástípus csökkenti az eredeti szer hirtelen abbahagyása miatt esetlegesen kialakuló „diszkontinuációs szindróma”, illetve relapszus veszélyét. „Konkurrens váltás” módszere javasolt például az SSRI–TCA váltásnál (itt a TCA-t alacsony dózisban kezdjük, főleg ha paroxetinről, fluoxetinről vagy fluvoxaminról váltunk), vagy ha nagydózisú SSRI-ről váltunk SNRI-ra. Ha „szerotonin modulátorra” (hazánkban a trazodon és a vortioxetin) váltunk egy más típusú (kivéve MAOI) szerről, vagy „szerotonin modulátorról” váltunk egy más típusú (kivéve MAOI) szerre, akkor „konkurrens váltást” szokás alkalmazni. TCA-ról más típusú (kivéve MAOI) szerre váltásnál, illetve más típusú (kivéve MAOI) szerről TCA-ra váltásnál szintén ez a váltástípus javasolt. Hasonlóan „konkurrens váltás” a standard eljárás, ha agomelatinról, vagy mirtazapinról vagy vortioxetinről váltunk egy másik (kivéve MAOI típusú) hatóanyagra és *vice versa*. 1-3 hetes „konkurrens váltás” javasolt, ha SSRI-ről, SNRI-ről, TCA-ról, „szerotonin modulátorról” (trazodon, vortioxetin), agomelatinról vagy mirtazapinról bupropionra váltunk, vagy ha bupropionról váltunk SSRI-ra, SNRI-ra, TCA-ra, agomelatinra, illetve mirtazapinra (arra figyeljünk, hogy a CYP2D6 enzimén való interakció miatt paroxetint és fluoxetint ne adjuk együtt nagy dózisú bupropionnal). Ugyancsak „konkurrens váltás” javallott, ha magas dózisban szedett SNRI-ről (venlafaxin: > 150mg/nap; duloxetin: > 60mg/nap) váltunk egy másik SNRI-ra (még néhány arra vonatkozó példát később is tárgyalunk, hogy egy adott hatóanyagcsoportba tartozó szerről egy másik, vagy azonos hatóanyagcsoportba tartozó szerre milyen típusú váltás javasolt, de terjedelmi okokból nem részletezzük az összes lehetséges kombinációt; ezeket lásd az idézett szakirodalmi forrásokban). A „konkurrens váltás” *ellenjavallt* azokban az esetekben, amikor az elhagyni és a beállítani kívánt szer között súlyos gyógyszerinterakció várható; ez a helyzet például, ha az elhagyni, vagy a beállítani kívánt szer a MAOI csoportba tartozik* (ez esetben a „szekvenciális váltás” módszere javasolt, azaz az első hatóanyagot fokozatosan leépítjük, majd egy megfelelő ideig tartó gyógyszermentes, „kimosási” időszakot [„wash-out”] követően állítjuk csak be az új szert) [102, 107, 184, 202, 218, 220].

* Ha az antidepresszívum, amire váltunk MAOI, pl. a hazánkban forgalomban lévő reverzibilis MAOI (RIMA) típusú moklobemid, akkor az esetleges súlyos interakciók elkerülése végett az elsőként alkalmazott antidepresszívum kiürülésének idejét is figyelembe kell venni: fluoxetin esetében 5 hetet, míg a többi antidepresszívum esetében 2 hetet kell várnunk a fokozatos (2-4 hét alatti) leállításuk után, mielőtt MAOI-t állítunk be. Ha moklobemidről egyéb készítményre váltunk, a készítmény alkalmazási előirata szerint elég egy nap szünetet tartani, mielőtt elkezdjük az új hatóanyaggal történő kezelést. A nem reverzibilis MAO gátlók abbahagyását követően két hetet kell várni, amíg egy új antidepresszívumot beállíthatunk (ennyi időbe telik, amíg a sejtekben a MAO enzim újratermelődik) [218, 221].

Az ún. „közvetlen (vagy azonnali) váltás” módszere is ismert: ez esetben az eddig szedett hangulatjavítót leépítés nélkül abbahagyjuk, majd a következő napon elindítjuk a másik szert. Ez a módszer akkor alkalmazható, ha azonos hatástani csoportba tartozó szerre váltunk, például az egyik SSRI-ről egy másikra (egyesek szerint, ha a leváltandó szer a fluoxetin, akkor inkább hagyjunk ki minimum egy hetet, mielőtt az új SSRI-t beállítanánk); ha intolerancia miatt történik az SSRI csoporton belüli váltás, a második szert alacsony dózisban indítsuk. SSRI-ről SNRI-ra való átállás során is alkalmazható a „közvetlen váltás” (kivéve, ha a páciens magas dózisú SSRI-t szedett, ilyenkor inkább a „konkurrens váltás” javasolt). SSRI-ről SNRI-re való „közvetlen váltás”-nál az SNRI kezdődózisa lehet ekvivalens az abbahagyott SSRI dózisával, kivéve, ha fluoxetinről vagy paroxetinről váltunk (ezek a CYP2D6 enzimén farmakokinetikai interakcióba kerülhetnek mind a venlafaxinnal, mind a duloxetinnel), ilyenkor alacsony dózissal kezdjük el az SNRI-t. Az SNRI csoporton belüli váltásnál is alkalmazható a „közvetlen váltás”, ha alacsony dózisban (venlafaxin: <150 mg/nap; duloxetin: <60 mg/nap) szedte ezeket a beteg (magasabb dózisoknál „konkurrens váltás” javasolt) [88, 218]. A „közvetlen váltás” egy módosított változata használatos akkor, ha az eredeti hatóanyag súlyos mellékhatáshoz vezetett; ilyenkor egyes szakértői vélemények szerint az első hatóanyag azonnali leállítása után érdemes egy néhány (2-3) napos szünetet tartani, mielőtt elkezdjük az új szer beállítását (természetesen a szünet lehet hosszabb is, ha a leállított és a beállítani kívánt szer közötti farmakokinetikai-interakciós okok ezt magyarázzák) [218].

Figyelembe véve a kvetiapin monoterápia hatékonyságát, *ineffektív antidepresszív terápiáról válthatunk kvetiapin monoterápiára is* [189].

Végül megjegyeznénk, hogy – a jelen fejezethez hasonlóan – a kezdeti terápiára nem reagáló esetekkel foglalkozik a későbbiekben az egészségügyi szakmai irányelv „*Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az esketamin alkalmazása TRD-ben*” című fejezete is.

Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk

Az antidepresszív farmakoterápiának különféle mellékhatásai lehetnek, amelyek azonban, főleg az új generációs készítmények esetén, gyakran enyhék, átmenetiek (1-2 hétig tartanak) és ritkán vezetnek a kezelés megszakításához. Ezzel szemben a tri- és tetraciklusos szereknek számosabbak és potenciálisan veszélyesebbek a mellékhatásai (ortosztatikus hipotónia, delírium, fáradékonyság/álmosság, obstipáció, látászavar, kardio- és hepatotoxikus hatás, testsúlygyarapodás stb.) [6, 45, 50, 188]. A TCA csoporton belül a szekunder aminoknak (nortriptilin, desipramin) típusosan kevesebb mellékhatásuk van, mint a tercier aminoknak (amitriptilin, imipramin) [45]. (Megjegyzés: az alacsony dózisok mellett megjelenő mellékhatások esetén elvégezhető szérumszint, illetve farmakogenetikai vizsgálatokról lásd az „Az antidepresszívumok adagolása, az antidepresszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika” című fejezetet). A mellékhatások kezelésére többféle megoldási stratégiát választhatunk. Elsőként fontos a beteg tájékoztatása arról, hogy sok mellékhatás átmeneti, így valószínűleg néhány héten belül megszűnik. Ezzel az egyszerű beavatkozással növelhető a beteg adherenciája [50]. Főleg a hosszútávú kezelés (azaz a kezelés „fenntartó” és „profilaktikus” fázisai) során, a nehezen tolerálható mellékhatások miatt szóba jöhet a gyógyszeres terápia pszichoterápiával való kiváltása (lásd a „Pszichoterápia” alfejezetben). A mellékhatások menedzselésének egyéb formái a gyógyszerelés különféle változtatásain alapulnak, úgymint *dóziscsökkentés*, *antidepresszívum-váltás* vagy magát a *mellékhatást specifikusan célzó (gyógyszeres) beavatkozás*. Mivel a mellékhatások sokszor dóziszfüggőek, így a *napi gyógyszeradag csökkentésével* gyakran megszüntethetőek [6, 14, 45, 49, 106, 184, 188]. A mellékhatás miatti *antidepresszívum-váltás* során logikusnak tűnik a mellékhatást kiváltó antidepresszívumot egy másik hatástani csoportba tartozó antidepresszívumra cserélni, ugyanakkor vannak arra vonatkozó eredmények is, hogy bizonyos esetekben (ha a mellékhatás nem az adott hatástani csoportba tartozó összes hatóanyagra jellemző) egy adott antidepresszívum-családon belüli váltás is indokolt lehet (pl. gyakori, hogy egy adott SSRI mellett mellékhatásokat észlelő páciens egy második SSRI-t jól tolerál) (az antidepresszívum-váltás másik indikációja az eredetileg szedett antidepresszívum hatástalansága – lásd az „Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás” alfejezetet) [6, 45, 88, 184]. A *mellékhatásokat specifikusan célzó (gyógyszeres) beavatkozásokra* számtalan példa lenne hozható, és a fejezet további részében említünk is majd néhányat, míg itt két példát tárgyalunk: ha a mellékhatás szorongás, alvászavar, vagy agitáció valamelyike, akkor rövid ideig (néhány hétig) alkalmazott benzodiazepin és/vagy altató, akatízia esetén β -blokkoló vagy benzodiazepin adása fontolható meg [6, 14, 45, 49, 188]. Amennyiben az antidepresszívum mellékhatása a kezelés ún. „profilaktikus” (hosszú távú) fázisában válik a beteg számára tolerálhatatlanná, és a beteg augmentáló szerként lítiumot is szed, érdemes lehet megfontolni a lítium monoterápiára való áttérést [lásd „Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése” című fejezetet] [50].

Az SSRI-k közé tartozó antidepresszívumok esetében súlyos, potenciálisan veszélyes mellékhatások, néhány kivételtől (pl. szerotonin-szindróma, vérzésveszély és hiponatrémia – lásd lejjebb) eltekintve, gyakorlatilag nem fordulnak elő, leggyakrabban *GI panaszok* (hányinger, hasmenés), idővel gyakran spontán is javuló *agitáció/inszomnia*, néha *akatízia*, továbbá *szorongásfokozódás*, *fejfájás*, hosszú távon pedig esetleg *testsúlygyarapodás* és *szexuális zavarok* (pl. csökkent libidó, illetve erekciós és orgazmuszavar) észlelhetők leginkább. Az agitáció kezelésére (pontosabban eme panasz jobb elviselhetősége érdekében) a szer reggeli adagolását, akatízia esetén pedig β -blokkoló vagy benzodiazepin adását javasoljuk. Az SSRI kiváltotta inszomnia terápiajában alváshigiénés tanácsadás vagy CBT, míg ha ezek nem elegendőek, akkor altató vagy trazodon beállítása ajánlott. A szorongás, vagy annak fokozódásának a kivédésére az alacsonyabb kezdődózis lehet a megoldás. Fontos, hogy gyakorisága és az adherenciára gyakorolt káros következményei miatt minden viziten kérdezzünk rá a szexuális mellékhatások jelenlétére. A probléma megoldása céljából megpróbálkozhatunk gyógyszerelváltással valamely szexuális mellékhatással nem rendelkező hatóanyagra, esetleg pszichoterápiával vagy javasolhatjuk mechanikus eszközök használatát, illetve a szer egy-egy napra történő kihagyását („drug-holiday”), bár ezen módszerek egyikének eredményességére sincsenek meggyőző adatok. Erektilis diszfunkció orvoslására megpróbálkozhatunk sildenafil/tadalafil terápia indításával is. Továbbá, ha SSRI mellett jelentkezett a probléma, akkor mind nőkben, mind férfiakban megkísérelhetjük mirtazapin vagy trazodon hozzáadását az eredeti terápiához [6, 48, 188].

A szerotonerg szerek (főleg SSRI-k és SNRI-k) kapcsán ismert a legváltozatosabb lokalizációkban (GI, intrakraniális stb.) megjelenő *vérzéses szövődmények* emelkedett kockázata. Ezért a kifejezett szerotonerg hatású szereket érdemes kerülni a vérzésveszély szempontjából amúgy is veszélyeztetett populációkban (pl. NSAID szereket szedők; trombocitopéniával és/vagy véralvadási zavarral élők körében), és helyettük más hatóanyagot (pl. bupropion) adni. Jelenleg nincsen rá bizonyíték, hogy sebészeti beavatkozás előtt a szerotonerg szereket abba kellene hagyni, vagy csökkenteni kellene a dózisukat. Amennyiben szerotonerg antidepresszívumot indítunk, főleg ha a beteg NSAID szert is szed, a pszichoedukáció részeként tájékoztassuk a beteget a GI vérzés veszélyéről és annak tüneteiről (a lehetséges preventív intervenciókat lásd a következő bekezdésben) [222, 223].

Az egyes antidepresszív gyógyszercsaládok minden tagjára jellemző mellékhatásokon túl léteznek csak az *adott hatóanyagra jellemző, akár súlyos mellékhatások* is (pl. az agomelatin által potenciálisan kiváltott májkárosodás, a mirtazapin terápia mellett esetlegesen jelentkező granulocytopenia vagy a bupropion által potenciálisan kiváltott epilepsziás roham). Ezek miatt egyes esetekben az adott gyógyszerre specifikus monitorozási rendet is követnünk kell, mint például a májfunkció időszakos ellenőrzésére vonatkozó agomelatin kezelés kapcsán (ezekről az adott gyógyszer alkalmazási előiratában találunk információkat). Egyes mellékhatások kivédése céljából preventív lépések megtétele javasolt (pl. protonpumpagátló vagy H₂ receptor antagonistá adása a GI vérzés megelőzése céljából SSRI-t és valamely véralvadásgátló-hatású szert – pl. NSAID-t/warfarint – együtt szedőkben) [48, 49, 56, 223–225].

A szerotonin-szindróma szerencsére ritkán fordul elő, és általában több, szerotonerg hatású készítmény, pl. SSRI és MAO bénító szerek (többnyire indokolatlan) kombinációja során alakul ki. Ugyanakkor számos, nem az antidepresszívumok közé tartozó hatóanyag is rendelkezik szerotonerg hatással, így pl. az antimigrén hatású triptánok, a szorongásoldó buspiron, egyes opiátok (pl. tramadol, fentanyl, morfin), egyes stimulánsok (pl. amfetamin) és kábítószer (LSD), egyes antibiotikumok (pl. linezolid). Emiatt a szerotonin-szindrómára nemcsak akkor kell gondolnunk, amikor egy beteg (többféle) antidepresszívumot szed, hanem akkor is, ha antidepresszívumot és egy/több egyéb gyógyszercsaládba tartozó szerotonerg hatású szert szed. A szerotonin-szindróma tünetei többek közt a hányinger, a hányás, a hasmenés, a tremor, a mioklonus, az izomrigiditás (mely súlyos esetben egyrészt rhabdomyolízishez, myoglobiniuriához végül veseelégtelenséghez, másrészt hipoventilációhoz vezethet), a hidegrázás, a hiperreflexia, a tachykardia, a hipertenzió (ritkábban hipotenzió), a mozgásinkoordináció, a mydriasis, a profúz izzadás, az izomműködés fokozódása kiváltotta hiperpirexia, a szomnolencia és a zavartság. A szerotonin-szindróma kezelése kórházi körülményeket igényel, a súlyos esetek ellátása pedig egyértelműen intenzív osztályos feladat. Az ellátás elemei a szindrómát kiváltó készítmények azonnali elhagyása és a tüneti terápia, melynek része többek közt a masszív iv. folyadékpótlás, az elektrolit-háztartás rendezése, a testhő csillapítása fizikai hűtéssel (az antipiretikum adásnak nincs értelme!), izomrelaxáció elérése céljából benzodiazepin vagy egyéb szer adása, légzési zavart okozó rigiditás esetén intubáció és lélegeztetés. Az agított beteg fizikai korlátozása a lehető legrövidebb ideig tartson, mivel az izometrikus izomkontrakció súlyosbítja a hipertermiát. A szerotonin-antagonisták (pl. ciproheptadin, klórpromazin) alkalmazását egyes esettanulmányok, illetve esetszerűk hatásosnak találták, *de nem rendelkezünk erős bizonyítékokkal a hatékonyságukról*. A klórpromazin alkalmazását ráadásul problémássá teszi még az is, hogy a szerotonin-szindrómához meglehetősen hasonló tünetekkel járó neuroleptikus malignus szindrómát (NMS) okozhat, így rontva tovább a beteg állapotát (főleg akkor, ha a beteg szedett antipszichotikumot, és az észlelt állapot hátterében valójában eleve NMS és nem szerotonin-szindróma állt) [8, 52, 81, 124, 188, 214, 226–231].

Az antidepresszívumok szinte minden típusának, de leginkább az SSRI-k és az SNRI-k használata mellett leírták a SIADH részeként jelentkező *hiponatrémiát*, amely akár súlyos komplikációkhoz (görcsrohamok, delírium, halál) is vezethet. Ennek a mellékhatásnak a megjelenésével leginkább idősök és nők között kell számolnunk. Úgy tűnik, hogy a hiponatrémia megjelenése *nem dózisfüggő*. A hiponatrémia kialakulásának a rizikója a *legmagasabb a kezelés beállítását követő 2-4 hétben*, míg 3-6 hónappal a beállítást követően már nem tér el az antidepresszívumot szedők és nem szedők hiponatrémia kockázata. Ennek megfelelően jelen egészségügyi szakmai irányelv javasolja idősökben a nátriumszint kontrollját a kezelés beállítása előtt, majd a kezelés bevezetését követő 3-5 hétben, illetve bármikor, amikor hiponatrémiára utaló tünetek (tudatzavar, fejfájás, hányás, fáradtság, izomgyengeség, görcsroham stb.) jelentkeznek. Életkortól függetlenül javasolt a nátriumszint meghatározása, ha a kezelést követő hetekben a fenti tünetek jelentkeznek [48, 52, 232, 233].

Felmerült, hogy egyes antidepresszívumok (főleg a szerotonerg szerek) *csökkent csontdenzitást* okozhatnak, és így rizikófaktorai volnának az osteoporózisnak (aminek amúgy maga az MDD is a rizikófaktor). Az ezen összefüggésre vonatkozó adatok azonban nem konzisztensek, így jelen egészségügyi szakmai irányelv alapesetben nem tesz ajánlást a csontdenzitásmérésre az antidepresszív kezelés beállításakor (illetve a kezelés során időszakosan), ugyanakkor megfontolásra bocsátja ezt azoknál a betegeknél, akiknél az osteoporózis egyéb rizikófaktorai fennállnak [48, 234, 235].

Az antidepresszív farmakoterápia első napjaiban fellépő agitáció, inszomnia, súlyosbodó anxiétás, esetleg fokozódó szuicid késztetés elsősorban a fel nem ismert bipoláris (spektrum) zavar részeként jelentkező depressziót jelezhet (hiszen ilyenkor egy bipoláris depressziós epizódban lévő beteg kap hangulatstabilizáló nélküli antidepresszív kezelést). Ezért ilyen esetekben felmerül a diagnózis revíziója, és az annak megfelelő kezelés elindítása (utóbbi lásd az „Egészségügyi szakmai irányelv – A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról” című dokumentumban) [57, 188].

Ugyan az antidepresszívumok nem okoznak dependenciát, de előfordulhat – főleg a nagy dózisban, minimum egy hónapig adott, rövid felezési idejű antidepresszív szerrel végzett terápia hirtelen elhagyása (vagy jelentős

dóziscsökkentése) kapcsán jelentkező – ún. „antidepresszívum diszkontinuációs szindróma” (ADS), melynek jelentőségét jelzi, hogy a DSM legújabb kiadásában (DSM-5) is tárgyalásra került. Az ADS általában az antidepresszívum elhagyását (dóziscsökkentését) követő 7 napban kezdődik. A tünetek általában rövid ideig (1 nap–3 hét; SSRI megvonás esetén átlagosan 5 nap) állnak fent, intenzitásukat tekintve általában enyhék, megjelenésüket tekintve pedig változatosak lehetnek. Az ADS-nek nincsen patognómikus tünete. Az SSRI-k és SNRI-k megvonása esetén például leggyakrabban szédülés, hányinger, letargia, fejfájás jelenik meg, de előfordulhatnak egyéb gasztrointesztinális tünetek (hasmenés, étvágytalanság), irritabilitás/szorongás/agitáció, szenzoros abnormalitások (paresztéziák, a fejben „hallott” valamilyen áramlás hangja, palinopszia), izzadás, alvással kapcsolatos panaszok (inszomnia, rémálmok) stb. TCA szereknél hasonló tünettannal jelentkezhet a szindróma (de ritkábbak a szenzoros abnormalitások és az egyensúlyzavar), míg (főleg irreverzibilis) MAO gátlók elhagyásánál kifejezetten súlyos tünettan (depressziós tünetek markáns rosszabbodása, zavart tudatállapot dezorientációval és tébolytünetekkel, szorongás) is jelentkezhet. Túl a páciensnek okozott kellemetlenségeken, az ADS jelentősége többrétű, így például a fizikális tünetek miatt felesleges kivizsgálásokat vonhat maga után, illetve a pszichés tünetek miatt relapsusként/rekurrenciaként értékelheti őket a pszichiáter, vagy amennyiben gyógyszerváltást követően jelentkeznek, akkor az új szer mellékhatásainak gondolhatjuk őket. „Diszkontinuációs szindrómát” – a már nem használt irreverzibilis MAO gátlókat leszámítva – leginkább a paroxetin, a venlafaxin és a TCA szerek okoznak, kevésbé gyakori citaloprámmal, escitaloprámmal, szertralinnal, duloxetinnel és vortioxetinnel elhagyásakor, legritkábban pedig az agomelatin és a fluoxetin megvonásakor fordul elő. Fontos, hogy az ADS-t gyorsan (24 órán belül) megszünteti ugyanannak, vagy egy hasonló hatásmechanizmusú szernek, az újbóli elkezdése. A „diszkontinuációs szindróma” prevenciójára, illetve terheinek csökkentésére jelen egészségügyi szakmai irányelv a teljes elhagyást megelőző fokozatos, hetekig tartó dóziscsökkentést és a betegek pszichoedukációját javasolja (az agomelatin és a fluoxetin esetén nincsen szükség fokozatos elhagyásra) [7, 14, 49, 152, 236–238] (lásd még „Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése” című alfejezetet).

A gyógyszeres terápia kapcsán fontos megemlíteni, hogy az antidepresszívumok – és a depresszió kezelésében potenciálisan szerepet játszó egyéb gyógyszercsoportok, mint egyes SGA-k, a lítium, vagy a benzodiazepinek – *farmakokinetikai és farmakodinámiai interakcióba* léphetnek más hatóanyagokkal, illetve egymással is [182, 239]. Jelen egészségügyi szakmai irányelvben nem lehet célunk az összes lehetséges interakció felsorolása, inkább csak néhány ezzel kapcsolatos gyakorlati szempontot szeretnénk felvetni. Farmakokinetikai szempontból elsősorban azoknak a hatóanyagoknak az alkalmazása során kell óvatosságnak lenni, amik kevés típusú CYP enzimeken metabolizálódnak (szerencsére a legtöbb antidepresszívum többféle CYP enzimnek a szubsztrátja). Így az agomelatin és a duloxetin, melyek főleg a CYP1A2 enzim segítségével metabolizálódnak, nem adhatóak együtt olyan szerekkel, amik ennek az enzimnek potens inhibitorai (pl. ticlopidin, ciprofloxacinnal, cimetidinnel). A hazánkban is forgalomban lévő TCA-k (amitriptylin, clomipramin, imipramin) az úgynevezett tercier TCA-k közé tartoznak, melyeket többféle CYP enzim (1A2; 3A4; 2C19) metabolizál, így ezek metabolizmusát nehezebb gátolni (indukálni annál könnyebb; egyes vélemények szerint a potens CYP3A4 induktor karbamazepin mellett nehéz terápiás TCA szintet elérni) [14, 239, 240]. Fordítva, egyes antidepresszívumok gátolhatnak bizonyos CYP enzimeket, így az azokon metabolizálódó gyógyszerek koncentrációja veszélyes szintet érhet el. Így a CYP1A2, 2C19 és 3A4 izoenzimeket potensen gátló fluvoxamin fokozza például a CYP1A2-n metabolizálódó clozapin, a teofilin vagy a warfarin, a CYP2C19-en metabolizálódó antiarritmiás szerek vagy a CYP3A4-en metabolizálódó amidaron szintjét. Ugyanígy a CYP2D6 gátló fluoxetin és paroxetin fokozza például a béta-blokkolókat, a tamoxifent vagy a risperidon szintjét [14]. Az újabb antidepresszívumokkal klinikailag releváns interakciók (a fent említett 3 SSRI-t leszámítva) viszonylag ritkán fordulnak elő: minimális az interakciók esélye a citaloprámmal, az escitaloprámmal, a mirtazapinnal, a reboxetinnel, a tianeptinnel és a venlafaxinnal alkalmazásakor, míg ennél nagyobb (de a magas dózissal alkalmazást leszámítva nem jelentős) agomelatin, bupropion, duloxetin, szertralinnal és vortioxetinnel használata esetén [14, 241, 242]. A MAO gátlók alkalmazása esetén kerülni kell más antidepresszívumok, egyéb szerotonerg szerek és szimpatikomimetikumok használatát [14]. *Mint említettük lehetetlen az összes gyógyszerinterakciót felsorolni, illetve fejben tartani, így jelen irányelv azt javasolja, hogy egy adott hatóanyag beállítása előtt nézzük át annak részletes alkalmazási előíratát és használjunk az interneten (is) elérhető interakció-vizsgáló alkalmazásokat* [6, 8, 14, 49, 124, 166, 167, 182, 239, 243]. Az unipoláris depresszió kiegészítő kezelésében használt egyéb gyógyszerek (pl. SGA-k, lítium, benzodiazepinek) mellékhatásai, kontraindikációi és interakciói tekintetében javasoljuk az adott szerek alkalmazási előírásának a tanulmányozását [56]. *Megjegyzendő még, hogy bizonyos, a depresszió kezelésében potenciálisan szerepet játszó gyógyszerek (pl. lítium, SGA-k) alkalmazása során, illetve némely esetben már a beállításuk előtt bizonyos labor és fizikális paraméterek felmérése javasolt; ezek megtalálhatóak például a bipoláris affektív betegségekről szóló hazai irányelv 1. táblázatában* [57].

Egyre gyakrabban merül fel a szakirodalomban a pszichiátriai gyógyszerek hatása a *korrigált QT időre (QTc)*. A QTc megnyúlása a legfontosabb, bár nem precíz markere (illetve rizikófaktor) a torsades de pointes (TdP) nevű, potenciálisan halálos kamrai tachykardiának. A jelenlegi tudásunk szerint – a nem primeren a szív működésre ható gyógyszereket (pl. egyes antiarritmiás szerek) leszámítva – nagyon valószínűtlen, hogy egy gyógyszer önmagában TdP kialakulásához vezessen. Ugyanakkor, ha a QTc megnyúlást okozó szert olyan beteg kapja, akinél a QTc megnyúlásnak valamely egyéb rizikófaktor (alacsony kálium- és magnéziumszintek, illetve hipokalcémia; időskor; női nem; bradikardia; veleszületett hosszú QT idővel járó kórképek; a szív strukturális eltérései; hirtelen szívhalál a beteg családi anamnézisében; éhezés stb.) is jelen van, esetleg több QTc megnyúlást okozó szert (pl. makrolid vagy fluorokinolon típusú antibiotikumok, egyes antifungális szerek) együtt adunk, vagy egy olyan gyógyszert kezdünk el, amely csökkenti a beteg által már szedett és QTc megnyúlást okozó másik szer metabolizmusát a TdP rizikója már számottevően megnő. Azokban a betegekben tehát, akiknél fennáll a QTc megnyúlás valamely rizikófaktor, kerülni érdemes azokat a pszichiátriai szereket (antidepresszívumok közül a TCA-k, a maprotilin és a citalopram, az SGA-k közül elsősorban a kvetiapin és a ziprazidon) melyek hozzájárulnak a QTc idő megnyúlásához. A megnyúlt QTc idő szempontjából legrizikósabb betegek számára a szertralin tűnik a legbiztonságosabb hatóanyagnak. A depresszív kórképek kezelésében szerepet játszó egyéb pszichotropok közül a lítium valószínűleg csak a terápiás sérumszintet meghaladó vérszint esetén (1.2 mmol/l felett) okoz, míg a benzodiazepinek valószínűleg nem okoznak QTc megnyúlást [14, 50, 52, 57, 244–247].

Kevésbé ismert, de a dopamin mellett a szerotonin is befolyásolja a prolaktinválasztást, és emiatt, ritkán, az antidepresszív kezelés *hiperprolaktinémia*hoz vezethet. A prolaktinszint rutinszerű szűrése nem javasolt, ugyanakkor klinikai tünetek (férfiak: gynecomastia, libidócsökkenés, erektilis diszfunkció, hosszantartó esetekben oszteoporózis, ritkuló szőrzet; nők: amenorrhoea, illetve egyéb menstruációs cikluszavarok, megnagyobbodott emlő, illetve galactorrhoea, libidócsökkenés, oszteoporózis) megjelenése esetén javasolt a prolaktinszintmérés. Ha emelkedett prolaktinszintet igazoltunk, és annak egyéb okai kizárhatóak, akkor javasolt lehet az eddig szedett hatóanyagról mirtazapinra váltani [52, 248].

Az antidepresszívumok *potenciálisan hepatotoxikus* molekulák, bár etekintetben az egyes hatóanyagok veszélyessége jelentősen eltérő. Így bizonyos hatóanyagoknál (agomelatin, trazodon, duloxetin, bupropion, tianeptine, imipramin, amitriptylin) a kockázat nagyobb, míg a májkárosodás kockázata az alábbi hatóanyagoknál a legalacsonyabb: citalopram, eszitalopram, paroxetin, fluvoxamin. A májkárosodás a szedés kezdetét követő 6 hónapos időszakban szokott fellépni, és általában dózisfüggő. A májkárosodás rizikóját a polipragmázia fokozza, főleg, ha azonos CYP izoenzimeken metabolizálódó szereket adunk együtt. Ahogy már szó volt róla feljebb, az agomelatin kapcsán a rendszeres májfunkció kontroll *kötelező* (lásd a szer alkalmazási előiratában), míg a duloxetin kapcsán egyes szakértői vélemények szintén javasolják a májfunkció rendszeres ellenőrzését. Fontos, hogy: 1. a betegeket tájékoztassuk arról, hogy amennyiben májkárosodás tüneteit (fáradtság, sárgaság, nausea, sötét vizelet, viszketés, hasi fájdalom stb.) észlelik, mielőbb jelentkezzenek az orvosuknál; 2. panaszok esetén alanin aminoszferáz (ALT; másik nevén GPT) szintet kell nézni, majd a kapott érték függvényében dönteni a továbbiakról (gyógyszerelhagyás; hepatológiai konzílium stb.); 3. eleve májbetegséggel élő betegeknek alacsony kockázatú szert (citalopram, eszitalopram) állítsunk be. Ha a betegnél egy antidepresszívum májkárosodást váltott ki, annak leállítása, és a májfunkció regenerálódása után egy másik típusú antidepresszívum indítása javasolt [48, 248].

Végül megjegyeznénk, hogy a mellékhatások fenti diszkutálása nem teljes, nem tárgyaljuk például részletesen az egyes szimpatomimetikus hatóanyagok *vényomásemelő*, vagy épp az α_1 adrenerg receptorblokkolók *ortosztatikus hipotóniát* okozó hatását, bizonyos szimpatomimetikus és/vagy antikolinerg hatású szerek (sőt esetleg az SSRI-k) veszélyeit *glaukomás* (vagy arra hajlamos) betegekben, bizonyos hatóanyagok (TCA-k és maprotilin, illetve bupropion) *görcsküszöbcsökkentő* tulajdonságát, vagy a noradrenerg és/vagy antimuszkarinerg hatású szerek *vizeletelakadást* okozó hatását [6, 48, 248–253]. Ugyanakkor szinte lehetetlen vállalkozás volna minden potenciális adverz gyógyszerhatást, a megelőzésükre és a monitorozásukra vonatkozó ajánlásokat, illetve azokat a szubpopulációkat, amelyekben ezek a mellékhatások kontraindikálttá teszik az adott hatóanyagot felsorolni, de azok megtalálhatóak az adott szerek alkalmazási előiratában.

Adjuváns gyógyszerelés

Ajánlás12

Az antidepresszív monoterápiára nem reagáló, vagy szorongással, nyugtalansággal, inszomniával, esetleg pszichotikus és/vagy kifejezett szuicidalitással járó depresszió esetén adjuváns gyógyszeres kezelés is szükséges. Gátolt katatón állapotban a szoros értelemben vett pszichés tünetek kezelésén túl egyéb típusú beavatkozások elvégzése is indokolt. (A)

Bár elvileg mindig törekedni kell monoterápiára, a depressziós beteg kezelése során (különösen a kezdeti stádiumban) ez csak ritkán valósítható meg, illetve többnyire nem is indokolt. Az antidepresszívumok mellett kezdettől fogva alkalmazott kis- vagy közepes dózisú (nagypotenciálú) benzodiazepinek a hatást gyorsítják, még akkor is, ha definitív szorongás vagy komorbid szorongásos betegség nem észlelhető. Szorongással, agitációval, súlyos inszomniával és közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekben mindig szükséges nagypotenciálú benzodiazepinek és/vagy altatók beállítása, de ha a pszichomotoros nyugtalanság/önkárosító magatartás veszélye jelentős mértékű, átmenetileg kis dózisú SGA adására is szükség lehet. A benzodiazepineket alapesetben addig adjuk, amíg az antidepresszívum hatni kezd (4-6 hét), és kerülni kell alkalmazásukat (de legalábbis nagyon körültekintően kell alkalmazni) alkohol és kábítószerfüggőkben. Ugyancsak benzodiazepin javasolt a *katatóniás tünetdominancia* esetén, legtöbbször adjuvánsként. Mivel a *lítium* öngyilkosság-megelőző hatása még a nonreszpondereknél is kimutatható, nagy szuicid késztetéssel járó unipoláris depresszióban a lítium adjuváns alkalmazása is ajánlott [6, 14, 45, 49, 88, 102, 188, 254–256]. A *pszichotikus szintű* unipoláris major depresszió esetén az antidepresszív kezelést (elsősorban második generációs) *antipszichotikummal* kell kiegészíteni, *mivel a kombináció hatékonyabb, mint az antidepresszívummal vagy az antipszichotikummal végzett monoterápia* [14]. Az alábbi kombinációk hatékonyságát igazolták eddig megfelelő minőségű vizsgálatokban, így ezek valamelyike preferálandó a mindennapi gyakorlatban is: szertralín+olanzapin (ezt a kombinációt vizsgálták a legtöbb betegben); fluoxetin+olanzapin; venlafaxin+quetiapin; amitriptylin+haloperidol; amitriptylin+perfenazin [257]. A kombináció hatékonyságát 4-8 héttel azután érdemes és tudjuk megítélni, hogy elértük a céldózist [257]. Jelenleg nem tisztázott, hogy a pszichotikus depressziós epizód remisszióját követően mikor kell a kombinációból elhagyni az antipszichotikumot [14, 258].

Súlyosan gátolt, katatón betegnél a szomatikus szövődmények megelőzése érdekében *megfelelő tápanyag és folyadékbevitel*, mélyvénás *trombózis profilaktikus terápia*, a kontraktúrák megelőzésére *mozgatás, gyógytorna*, a felfekvések kivédésére a *beteg „forgatása”* javasolt [6].

Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben

Ajánlás13

A farmakoterápia-rezisztens depresszióban szenvedő betegeknél a rezisztencia lehetséges okait ki kell vizsgálni, illetve, ha szükséges, további speciális gyógyszeres és nem gyógyszeres beavatkozásokat kell alkalmazni. (A)

A farmakoterápia-rezisztens depresszióról (TRD) – legalábbis az egyik leggyakrabban használt definíciója szerint – akkor beszélünk, ha legalább két, *adekvát dózisú és időtartamú* antidepresszívummal végzett *monoterápia* sikertelen volt, azaz a beteg állapota ezek mellett nem javult lényegesen [107, 202]. A TRD egyáltalán nem ritka állapot: például a sokat idézett STAR*D vizsgálat azt találta, hogy amennyiben az első antidepresszívumra nem megfelelően reagáló betegeknél antidepresszívumot váltottak, vagy kognitív terápiával kezelték őket vagy bupropionnal vagy buspironnal vagy kognitív terápiával augmentálták az első antidepresszívumot, akkor is csupán a kezdeti populációnak cca. az 57%-a került remisszióba (ez az 57% tehát tartalmazza mind az első hatóanyag mellett, mind az arra nem reagáló, és a fent részletezett módszerek egyikével remisszióba kerülő személyeket). A vizsgálat egy másik fontos tanulsága, hogy két sikertelen antidepresszívum kúra után a remisszió elérésének esélye, azaz a további antidepresszívumokkal történő kezelés sikerrátája jelentősen csökken [84, 102]. Megjegyeznénk, hogy a klinikai adatbázisokon alapuló vizsgálatok (mint a STAR*D is) általában magasabb TRD arányokat találnak, mint a csak a gyógyszerfelírási adatokból dolgozó vizsgálatok (utóbbiakban a TRD gyakorisága 12-20% körüli) [259].

A TRD-nek több rizikófaktora ismert, így például (ahogy a STAR*D eredményei kapcsán már említettük) a korábban kapott (kipróbált) nagyszámú antidepresszívum, továbbá a tünete súlyosság mértéke, a szuicidalitás vagy a pszichotikus tünetek jelenléte, a korábbi depressziós epizódok (nagyobb) száma, a jelen epizód hossza vagy a komorbid szorongásos zavar [260].

A TRD-s esetek észlelésekor az első lépés a beteg pszichoszociális helyzetének, szomatikus és pszichés állapotának újraértékelése (beleértve a diagnózis esetleges revízióját is), ezzel együtt a farmakoterápia-rezisztenciát (pontosabban az azt utánzó állapotokat) eredményező tényezők esetleges fennállásának felderítése, melyek közül a leggyakrabban a következőkkel kell számolni: 1. noncompliance; 2. szomatikus komorbiditás/kiváltó ok (lásd a „Differenciáldiagnosztika” című alfejezetben); 3. a szomatikus betegség kezelésére használt gyógyszerek mellékhatása (lásd a „Differenciáldiagnosztika” című alfejezetben); 4. farmakogenetikai ok, azaz genetikusan meghatározott gyors metabolizmus; 5. komorbid pszichiátriai betegség (alkohol- vagy drogabúzus, szorongásos betegség, anorexia, személyiségzavar stb.); 6. inadekvát indikációban és dózisban alkalmazott (elsősorban típusos) antipszichotikum; 7. folsav-, illetve B₁₂-vitamin hiány; 8. az antidepresszívum metabolizmusát fokozó tényező jelenléte (pl. alkohol, karbamazepin, erős dohányzás stb.); 9. tartósan fennálló, súlyos pszichoszociális stresszor; 10. depressziós kevert állapot/agitált depresszió/depresszív epizód kevert jelleggel (vagyis amennyiben két vagy több hipomániás tünet van jelen major depresszió mellett); 11. küszöb alatti bipolaritás, illetve a bipoláris spektrum egyéb manifestációi; ahogy a „Differenciáldiagnosztika” című alfejezetben ezen betegcsoport kapcsán már említettük, az antidepresszív monoterápia ebben a csoportban kevésbé hatékony és akár veszélyes is lehet; 12. a „betegségelőny” különböző formáinak a fenntartására irányuló igény [4, 7, 29, 67, 107, 125, 188, 202]. A TRD-s betegeknel, hogy a rezisztenciát esetleg magyarázó szomatikus eltéréseket detektálhassuk, amennyiben ez eddig még nem történt meg, ebben a fázisban kötelező elvégezni azokat a labor és egyéb műszeres vizsgálatokat, amiket a „Kivizsgálás lépései” című fejezetben soroltunk fel. Továbbá TRD-ben indokolt lehet a rapid metabolizálók azonosítása céljából *farmakogenetikai tesztek* és antidepresszívum *szérumszintmérés*, míg a compliance problémák azonosítása céljából *szérumszint-mérés* elvégzése (lásd még „Az antidepresszívumok adagolása, az antidepresszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika” című fejezetet) [101, 102, 107, 202]. Ahhoz, hogy a valódi terápiarezisztencia fennállását megállapíthassuk a fent felsorolt tényezők felismerése és eliminálása, illetve, amennyiben ez lehetséges az antidepresszív terápia ezekhez való igazítása szükséges; ha a beteg állapota ezek után sem javul, akkor valódi terápiarezisztenciával van dolgunk.

A szuboptimális terápiás válasz esetén alkalmazható fő *farmakoterápiás* stratégiákról már szó volt az „Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás” című fejezetben. *Mindhárom módszer alkalmazható a TRD kezelésében is* (ezek alkalmazásának technikai részleteit lásd az „Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás” című fejezetben, illetve lejjebb) [102, 107, 202]. Erős (1. szintű) bizonyítékok szólnak TRD-ben a *farmakoterápia mellé elindított pszichoterápia* hatékonysága mellett, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is a TRD egy kezelési módjaként javasolja, főleg az enyhe-közepes súlyosságú esetekben a gyógyszeres terápia mellé valamely specifikus *pszichoterápia* bevezetését (lásd még a „Pszichoterápia” című fejezet 2. bekezdését) [4, 104, 105, 107, 261].

Bár az alábbi ajánlásokra nincsenek jó minőségű bizonyítékok, szakértői vélemény alapján a TRD kezelésére a következő javaslatokat tesszük: A TRD enyhe-közepes eseteiben, amennyiben a beteg tolerálja az aktuálisan szedett antidepresszívumot, elsőként inkább az eddig szedett gyógyszeres terápia *kiegészítését* javasoljuk *gyógyszerrel vagy pszichoterápiával* szemben az antidepresszívum-váltással vagy egyéb megközelítésekkel (pl. önmagában alkalmazott pszichoterápiával vagy rTMS-el). Ha a beteg nem/rosszul tolerálja az antidepresszívumot, akkor viszont antidepresszívum-váltás javasolt. Gyógyszeres augmentáció céljára – ha az aktuálisan szedett antidepresszívumra nem volt értékelhető javulás (a kiindulási tünete súlyosságához képest a javulás $\leq 25\%$) – első választásként inkább SGA-t, mint lítiumot vagy T₃-t ajánlunk (ha pszichotikus tünetek is jelen vannak, akkor különösen indokolt az SGA-k használata). A preferálandó SGA-k a kvetiapin, az aripiprazol (illetve brexpiprazol), fluoxetin mellé pedig az olanzapin (megjegyeznénk, hogy az FDA, a később tárgyalt ketamin mellett, egy gyógyszerkombináció, nevezetesen a fluoxetin+olanzapin alkalmazását támogatja TRD-ben). Amennyiben az aktuálisan használt antidepresszívumot a beteg tolerálja és annak használata mellett parciális válasz (26-49% javulás a kiindulási tünete súlyosságához képest) jelentkezett, akkor viszont inkább a kombinációs terápiát (azaz az augmentációt egy második antidepresszívummal) preferáljuk, szemben az SGA-val, a lítiummal vagy a T₃-al végzett augmentációval. Amennyiben a gyógyszeres augmentáció/kombináció nem hoz eredményt, érdemes lehet az augmentációként/kombinációként hozzáadott hatóanyagot lecserélni (az eredeti antidepresszívum megtartása mellett) egy másikra. Ezt a stratégiát 1-3-szor érdemes alkalmazni, ha az augmentáció/kombináció a váltás(ok) után is sikertelen, akkor váltunk le az eredeti antidepresszívumot egy másikra (ilyenkor érdemes lehet az utóljára adjuvánsként használt szert megtartani). Az „Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás” című fejezetben már említettük, hogy mennyi ideig kell az augmentációs/kombinációs stratégiákat alkalmazni, mielőtt azok hatékonyságát elbíráljuk; egyes vélemények szerint amennyiben TRD-ben használjuk ezeket a módszereket, hosszabb ideig érdemes várunk (akár 6-12 hétig), mint azt az említett fejezetben javasoltuk. Ha a TRD-s betegben (pl. az aktuálisan szedett szerrel szembeni intolerancia miatt) *antidepresszívum-váltásra* kerül sor, akkor érdemes az eredetihez képest más hatásmechanizmusú szert beállítani. Amennyiben a TRD-s beteg antidepresszív monoterápián van és valamiért úgy döntünk, hogy továbbra is monoterápiát adunk,

akkor ezt a stratégiát 1-3 váltásig érdemes követni, utána mindenképpen javasolt áttérni a feljebb részletezett elvek mentén kivitelezett gyógyszeres vagy pszichoterápiás augmentációra [107, 155, 202]. A súlyos TRD-s esetekben, ha kifejezett szuicidalitás és/vagy táplálkozási negativizmus és/vagy pszichotikus és/vagy katatón tünetek is jelen van(nak) *elsősorban az ECT használata indokolt* (lásd még az „*Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápiák és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórképek kezelésében*” című fejezetet). A fenti tünetektől függetlenül, azon (közép)súlyos esetekben, amikor többszöri (2-4) augmentációs/kombinációs megközelítés vagy antidepresszívum-váltás sem hoz eredményt, szintén ECT használata indokolt. Utóbbi esetekben – ha a betegnek nincsenek a kórelőzményben, illetve aktuálisan pszichotikus tünetei – az ECT-nek alternatívája az *eszketamin* kezelés (az utóbbit lejjebb diszkutáljuk) [107, 202, 262, 263]. Az rTMS kezelés alkalmazása szintén megfontolható TRD-ben (lásd az „*Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápiák és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórképek kezelésében*” című fejezetet).

Érdemes a fenti intervenciók beállításával párhuzamosan, kiegészítő „kezelésként” a TRD-s betegeknek is javasolni a *fizikai aktivitásuk fokozását* [107].

A *ketamin* (mely az (S)- és az (R)-ketamin racém elegye) egy évtizedekkel ezelőtt bevezetett rövid-hatású anesztetikum, de – disszociatív, pszichomimetikus és eufóriát kiváltó hatása miatt – kábítószerként („special K”) is elterjedt [155, 262, 264]. Az FDA 2019 márciusában hagyta jóvá a TRD kezelésében az (S)-ketamin (*eszketamin*) intranazális sprayként való alkalmazását, amit egy hagyományos, orálisan adott antidepresszívummal együtt kell használni az FDA javaslata szerint [155, 264, 265]. 2020 augusztus 3-án az FDA egy új indikációban, nevezetesen az akut szuicid ideációkkal/magatartással járó MDD-ben is jóváhagyta az *eszketamin* alkalmazását [266]. Ez az indikáció az Európai Gyógyszerügynökségnek a szerre vonatkozó ajánlásában azonban egyelőre még nem jelent meg [267]. Az *eszketamin* orrspray használatát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2019 decemberében engedélyezte TRD-ben, szintén egy másik (SSRI vagy SNRI típusú) AD-vel együtt adva. Ugyanakkor az egészségügyi szakmai irányelv írásának időpontjában (2020. december eleje) a NICE még nem engedélyezte az *eszketamin* használatát az Egyesült Királyság állami egészségügyi rendszerében (NHS) [268-273]. Az intranazális *eszketamin* hatékonyságát/biztonságosságát számos klinikai vizsgálatban tesztelték (melyek mindegyikében egy hagyományos antidepresszívumot is szedtek a betegek), illetve egy metaelemzés is megjelent az adjuvánsként adott intranazális *eszketamin* hatékonyságáról MDD-ben [155, 265, 269, 274, 275]. A *ketamin* több szempontból is hiánypótló szerepet tölthet be az antidepresszívumok piacán: 1. a szer hangulatjavító hatása egyszeri adagolás után néhány óra múlva megjelenhet, szemben a „hagyományos” antidepresszívumokkal melyeket hetekig kell (általában napi egyszer) adni, hogy jelentkezzen a hatásuk; 2. a hatása robusztus, mely alatt itt azt értjük, hogy a depressziós tünetek széles körében (beleértve a szuicidalitást is) javulást hoz létre; 3. a hatása egyszeri adagolása után napokig (de néha egy hétnél is tovább) fennáll [107, 262, 276, 277]. Az intranazális *eszketamin* leggyakoribb és/vagy legjelentősebb mellékhatásai például a következők: kábultság érzése/szedáció, hányinger, fejfájás, disszociáció, vérnyomásemelkedés, szédülés, dysgeusia [265, 267–269, 277]. *Jelen irányelv az eszketamin orrspray használatát TRD-ben, azaz dokumentáltan kettő vagy több antidepresszívumra nem reagáló (közép)súlyos, de nem pszichotikus állapotú betegek részére, egy (lehetőleg újonnan beállított) hagyományos antidepresszívum szer (SSRI/SNRI) per os adásával párhuzamosan javasolja.* A hatóanyag használata különösen előnyös lehet a súlyos depressziósok magas szuicidalitású (határozott önsértő szándékkal és tervekkel rendelkező) alcsoportjában. *Tekintettel a szer abúzuspotenciáljára, és egyes lehetséges mellékhatásaira (pl. pszichomimetikus hatás), javasolt a pszichózisra és szerhasználati dependenciára hajlamos betegeknél az alkalmazását kerülni, vagy csak igen nagy körültekintéssel alkalmazni. A szerrel végzett kúra hossza a hagyományos antidepresszívumokkal végzett kezelésnél rövidebb (cca. 1-4 hét) kell, hogy legyen (jelen irányelv, az eddigi adatok alapján nem támogatja az eszketamin hosszútávú alkalmazását; feltételes ajánlás*). A sikeres eszketamin kezelést követően az addig is szedett hagyományos antidepresszívum folytatása és/vagy pszichoterápia javasolt. Az eszketamin kizárólag egészségügyi intézményben javasoljuk alkalmazni, ahol a beadást követően minimum 2 óráig megfigyelés alatt van a beteg (ennek részeként az eszketamin potenciális, néha kifejezett, vérnyomáselő hatását is javallott monitorozni).* A beteg a kezelés napján nem vezethet, illetve nem végezhet egyéb nagy kockázatú tevékenységet. A szer használata nem javasolt várandósokban és újszülöttjüket anyatejes táplásban részesítő nőkben [107, 155, 262, 263, 265, 267, 277]. Az *eszketamin* használatával kapcsolatos további ismereteket (pl. dozírozás, ellenjavallatok, mellékhatások monitorozása) lásd a szer mindenkor hatályos alkalmazási előírataiban [267]. Az ezt vizsgáló study-k ellentmondásos eredményei miatt, hasonlóan az európai szabályozáshoz (lásd feljebb), jelen egészségügyi szakmai irányelv sem támogatja az *eszketamin* használatát akut szuicid ideációkkal/magatartással járó (nem terápia rezisztens) MDD-ben [278, 279].

* Az EMA az *eszketamin* nazális sprayt a depressziós tünetek javulását követően még legalább 6 hónapig javasolja alkalmazni [263, 267], ugyanakkor a rövidebb (jelen irányelv által feltételes ajánlásként megfogalmazott) kezelési időtartamot indokolja, hogy a hosszabb távú

ketamin (és így feltételezhetően az eszketamin) használatnak nyugtalanító mellékhatásai lehetnek, illetve ilyen esetekben a szer addiktív potenciáljával kapcsolatos kockázatokat is logikusnak tűnik hangsúlyosabban figyelembe venni [278].

Ajánlás14

A kezelés hatására remisszióba került depressziós betegnél, az ugyanabba a fázisba való visszaesés (relapszus), illetve egy újabb epizód kialakulásának (rekurrencia) elkerülése érdekében a terápiát meghatározott ideig folytatni kell. (A)

Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése

Mivel az unipoláris major depresszió epizodikusan zajló formái esetén a depressziós epizód hossza általában 3-9 hónap, a sikeres farmakoterápia ezen időszak alatti elhagyása kapcsán a beteg nagy valószínűséggel visszaesik ugyanabba a depressziós epizódba (relapszus). A fenntartó kezelés ennek a visszaesésnek (relapszusnak) a megelőzését jelenti [45, 188]. Ennek lényege, hogy annak ellenére, hogy a beteg már teljesen tünetmentes, a kezelést a klinikai tünetmentesség elérése után még *legalább 6 hónapig folytatjuk az akut kezelési szakban bevált antidepresszívummal* (olyan betegekben, akiknél korábban hosszabb epizód fordult elő és/vagy az aktuális epizódban pszichotikus tünetek is jelen voltak, minimum kilenc hónapig kell alkalmazni a fenntartó kezelést). A fenntartó kezelésben az antidepresszívum dózisát (ha csak a mellékhatások nem indokolják) *ne csökkentjük*, azaz a beteg ugyanazt a dózist kapja, mint amit a kezelés akut szakában kapott, de a kezdetben együtt alkalmazott anxiolitikumok, altatók stb. lassan elhagyhatók. Az unipoláris major depresszió akut szakában bevált antidepresszív gyógyszeres kezelés folytatása (akár a régi TCA szerekkel, akár az újabb SSRI-kkal, nefazodonnal, reboxetinnel végzett vizsgálatokban), közel harmadára csökkenti a korai visszaesések arányát a placebohoz képest [45, 106, 160, 188, 280]. Azokban, akik az akut fázisban *kvetiapin monoterápia* mellett értek el remissziót, a fenntartó fázisban is érdemes lehet folytatni a kvetiapin kezelést (300 mg, illetve az alatti napi dózisban), mivel RCT-ből származó bizonyíték van rá, hogy a relapszusráta jóval alacsonyabb a kvetiapint, mint a placebo kapók közt (14% vs. 34%) [100, 106].

Ha a beteg az akut terápia során az *antidepresszívum + augmentáló szer* hatására gyógyult, *ezt a kombinációt kell a fenntartó fázisban is adni* (különösen, ha a lítium az augmentáló szer) és amennyiben szükséges, a gyógyszerek csökkentését/elhagyását ezen augmentáló szerekkel javasolt elkezdni [45, 49, 50, 188]. Ugyanakkor nagyon kevés jó minőségű (RCT) vizsgálat létezik arra vonatkozóan, hogy az akut fázisban hatékony SGA-val augmentált antidepresszívum terápia, a kezelés akut fázisa után (azaz a kezelés fenntartó és a profilaktikus fázisaiban) hatékony-e. Ennek megfelelően *jelen irányelv az augmentálás SGA-val történő formáját a fenntartó (és az azt követő profilaktikus) fázisban csak akkor javasolja, ha a beteg jól tolerálja az SGA-t, és amennyiben az SGA szedése okozta haszon egyértelműen meghaladja a szedéssel járó kockázatot* [4, 49, 100, 106, 189, 281]. Hasonlóan nincsenek elégséges adatok arra vonatkozóan, hogy az akut fázisban hatékony pajzsmirigyhormonból+antidepresszívumból, illetve a kétféle antidepresszívumból álló kombinációkat érdemes-e az akut fázison túl (vagyis a kezelés fenntartó és a profilaktikus fázisaiban) is adnunk [106, 203]. Ettől függetlenül, jelen egészségügyi szakmai irányelv javasolja a *kombinált antidepresszív kezelést* (α_2 adrenerg antagonist + SSRI vagy α_2 adrenerg antagonist + SNRI, esetleg α_2 adrenerg antagonist + TCA) a tünetmentesség elérése után 6 hónapig, az *adjuváns T_3 kezelést* pedig a fenntartó kezelés teljes ideje alatt adni. A T_3 kezelés mellett ajánlott laborkontroll kapcsán lásd a profilaktikus fázisról szóló alfejezetet [102, 203].

Ha a 6-9 hónapos fenntartó kezelés végén a gyógyszeres kezelés megszüntetése mellett döntöttünk, nagyon fontos, hogy az antidepresszívumot lépcsőzetesen és lassan – *cca. 4 hét alatt* – hagyjuk el, mivel az ennél gyorsabb ütemű elhagyás jelentősen megnöveli a visszaesés esélyét. A rövid felezési idejű szerek – paroxetin, venlafaxin – elhagyásakor néha még a jelzettnél hosszabb leépítési folyamat is indokolt lehet. A lassú ütemű leépítés – ahogy arról már szóltunk – csökkenti az „*antidepresszívum diszkontinuációs szindróma*” megjelenésének kockázatát is (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*” című fejezetben) [14, 49, 188]. Ha az antidepresszívum lassú, fokozatos elhagyása után a beteg rövid időn belül visszaesik, a depressziós epizód – legalábbis biokémiai szinten – még nem zajlott le, ezért a bevált gyógyszerelést a korábbi dózisban azonnal vissza kell állítani, és legalább 6 hónapig tovább kell adni [1, 6, 8, 34, 45, 49, 99, 117, 124, 159, 166, 170, 282, 283].

Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése

Az unipoláris depresszió profilaktikus kezelése az akut (a tünetmentesség eléréséig tartó) és a fenntartó (a tünetmentesség utáni kb. 6-9 hónap) szakban sikeresnek bizonyult kezelés éveken, évtizedeken keresztül tartó folytatását jelenti, az újabb epizódok megelőzése céljából. Csak a korábbi epizódok számát figyelembe véve, elmondható, hogy *első unipoláris major depressziós epizód után évekig tartó profilaktikus kezelés nem szükséges*,

de a második depressziós epizódot követően tanácsos, a harmadikat követően pedig szükséges a profilaktikus kezelés alkalmazása, mert ilyenkor az újabb epizódok jelentkezésének esélye nagyon nagy. Ugyanígy, mindenképpen javasolt profilaktikus kezelésben részesíteni azokat, akiknél a rekurrencia ráta magas (2 epizód 5 éven belül). Bizonyos faktorok, mint az MDD előfordulása az elsőfokú rokonok között, a komorbid szorongásos zavar és/vagy szerhasználat, a 30 éves kor előtti betegségkezdés, a súlyos (pszichotikus tünetekkel és/vagy kifejezett szuicid veszéllyel és/vagy kifejezett funkcionális károsodással járó) és/vagy nehezen kezelhető korábbi epizód(ok), a reziduális tünetek jelenléte, a perzisztáló depresszív zavar keretében jelentkező major depressziós epizód szintén fokozzák a rekurrencia rizikóját, és így indokolhatják a profilaktikus kezelést [14, 45, 49, 100, 188].

A profilaktikus kezelést az akut és kontinuuációs (fenntartó) szakban bevált szerrel, *de elsősorban antidepresszávummal, antidepresszávummal és lítiummal, vagy csak lítiummal kell végezni* (a lítium monoterápia a kezelés „profilaktikus” fázisában elsősorban akkor jön szóba, ha az akut/fenntartó fázisban lítiumot és antidepresszávumot szedő beteg az antidepresszáv szert rosszul tolerálja, ezért azt abba kell hagyni) [45, 50, 100, 254, 284]. A profilaktikus kezelés során az antidepresszávum dózisát *ne csökkentjük, azaz ugyanabban a dózisban adjuk a szert, mint adtuk azt a fenntartó fázisban* (természetesen amennyiben súlyos mellékhatások jelennek meg, akkor csökkenthető a dózis) [45, 106]. A hosszú távú lítium kezelés kiváltképpen előnyös a szuicid magatartás megelőzésére, így azon betegeknek, akiknél a szuicid veszély különösen fokozott (pl. szuicid kísérlet szerepel a beteg kórelőzményében) a lítium akkor is javasolható, ha az nem volt része az akut és fenntartó kezelési fázisok gyógyszerelésének [284, 285].

A *kvetiapin monoterápia* – melynek hatékonysága a kezelés akut és fenntartó fázisaiban igazolt – hatékonyságáról nincsenek bizonyítékok a profilaktikus kezelésben (tudomásunk szerint ezidáig a leghosszabb RCT 1 éves időszakban vizsgálta a kvetiapin monoterápia hatékonyságát), így ezt jelen egészségügyi szakmai irányelv csak akkor javasolja, amennyiben az alkalmazásával járó haszon/kockázat arány ezt egyértelműen indokolja [106].

Mint azt a fenntartó fázis kapcsán már említettük, az antidepresszávum + lítium kombináción kívül, a leggyakoribb augmentációs kezelések (antidepresszávum + SGA [kivéve az olanzapin+fluoxetin kombinációt]; antidepresszávum + T_3) és két antidepresszávum kombinációjának hosszú távú hatékonyságára egyelőre nincsenek erős bizonyítékok. Ennek megfelelően, a jelen egészségügyi szakmai irányelv csak akkor javasolja ezek alkalmazását a profilaktikus (hosszú távú) kezelésben, amennyiben a velük járó haszon és kockázat aránya ezt egyértelműen indokolja [100, 102, 106, 189, 203, 254, 284].

A lítium és az SGA-k egyes mellékhatásai főleg a hosszútávú alkalmazásuk esetén jelentkeznek, így a hosszú távú „profilaktikus” kezelés során ne feledjük elvégezni azokat a laborkontroll vizsgálatokat, melyeket ezen gyógyszerek alkalmazási előírata, illetve a szakirodalom részletez (lásd még a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” fejezetet) [50, 52, 57, 100]. Az augmentációként adott alacsony dózisú (25–50 µg/nap) T_3 valószínűleg nem okoz hosszú távon mellékhatásokat, de az esély megvan rá, hogy exogén hipertireózis alakuljon ki. Emiatt félévenként a szérum TSH szintjét meg kell határozni, és amennyiben az alacsonyabb a normál értéknél a T_3 terápia dózisát csökkenteni kell [45, 203].

A profilaktikus kezelés természetesen a beteg tartós gondozását is jelenti egyben. A rendszeres, előre meghatározott időpontban történő találkozások során a beteg pszichés állapotának követése mellett szükséges az alapvető testi paraméterek és az esetleges gyógyszer mellékhatások figyelemmel kísérése. Amennyiben a farmakoterápia mellett a beteg stabilan jól van, a kezelés fenntartó és profilaktikus fázisában elég lehet az akut fázisnál (lásd „Az unipoláris depresszió akut antidepresszáv farmakoterápiája” című alfejezetet) említetténél jóval ritkábban (pl. kezdetben havonta, majd két-három, végül hat havonta) kontrollálni az állapotát [106, 188]. Különös figyelmet kell fordítani az esetleges szexuális mellékhatásokra és testsúlygyarapodásra, mivel ez a két nemkívánatos hatás fordul elő leggyakrabban a legtöbb, de nem mindegyik antidepresszávum tartós alkalmazása során, és mindkettő alapvetően befolyásolja az életminőséget. Ugyancsak fontos része a profilaktikus időszakban elvégzendő teendőknek, hogy a pszichoedukáció részeként megtanítsuk a beteget (esetleg a környezetében élőket) a rekurrens depressziós epizód korai figyelmeztető tüneteinek felismerésére, és hogy mi a teendő ezek észlelésekor [50, 188].

Amennyiben a profilaktikus fázisban enyhe, szubszindrómális depressziós tünetek jelennek meg semmiképpen sem tanácsos gyógyszert váltani, az eddig alkalmazott gyógyszerek adagjának emelése, indokolt esetben átmenetileg kiegészítő anxiolitikus terápia vagy altató beállítása célszerű. Ezenfelül a beteg megnyugtató, illetve amennyiben valamely stresszes életesemény áll az állapotromlás hátterében, az ennek kezelését célzó kiegészítő pszichoterápia bevezetése javasolható [100, 188]. Ha a betegnél a profilaktikus kezelés során egyértelmű depressziós epizód alakul ki, tisztázni kell ennek lehetséges okait, mint például: 1. nonadherencia (pl. gyógyszerelhagyás vagy rendszertelen gyógyszeresedés); 2. enzimindukáló gyógyszerek (pl. karbamazepin, makrolid antibiotikumok, antimikotikumok, orális fogamozás) szedése vagy túlzott koffein-, alkoholhasználat, erős dohányzás miatti lecsökkent szérumszint; 3. időközben kialakult szubklinikus vagy manifest hipotireózis és/vagy felszívódási zavarhoz vezető gasztrointesztinális

betegség; 4. komorbid szerhasználati zavar; 5. korábban fel nem ismert bipolaritás (ez a terápiarezisztencia egyik leggyakoribb oka, ilyenkor feltétlenül hangulatstabilizátort is be kell állítani); 6. súlyos, akut stresszorként értékelhető negatív életesemény; 7. „tachyphylaxis” jelensége (lásd a „Differenciáldiagnosztika” és a „Gyógyszeres kezelés”-hez tartozó „Általános irányelvek” című fejezetekben) [6, 29, 73, 100, 106, 124, 166, 188, 243, 286, 287]. Amennyiben a fent részletezett tényezők kizárhatók vagy a beteg állapota azok eliminációja után sem javul, feltételezhető, hogy a beteg annak idején nem az adott antidepresszívumra, hanem spontán gyógyult [188]. Sajnos az antidepresszívummal és/vagy lítiummal végzett profilaktikus terápiában részesülő betegek visszaesése komoly klinikai kihívást jelent, mivel nem igazán vannak olyan jó minőségű vizsgálatokból származó adatok, amelyek segítenék az eligazodást ebben a szituációban. Ennek ellenére a különféle irányelvek többféle megközelítést javasolnak. Ilyenek például: 1. ha a beteg az ajánlott napi dózis felső limitjénél kisebb dózisban szedi az antidepresszívumot, akkor megemelhetjük a dózist a felső limitig; 2. a lítium szérumszintjének ellenőrzése (ha az a terápiás tartomány alatt van, akkor korrigáljuk azt a dózis emelésével); 3. a pajzsmirigy funkció ellenőrzése, szükség esetén pajzsmirigyhormon szupplementáció indítása; 4. kiegészítő pszichoterápia indítása vagy intenzitásának fokozása. Ha ezek az intervenciók nem hoznak javulást, akkor javasolt a terápiarezisztens depressziónál tárgyalt valamely egyéb módszer – úm. augmentáció vagy antidepresszívum-váltás bevezetése, esetleg antidepresszívumok (válogatott esetekben akár három) kombinálása (akár lítiummal együtt adva a kombinációt) lehet a megoldás [34, 45, 49, 99, 100, 106, 107, 124, 166]. Nem kontrollált klinikai megfigyelések szerint az SSRI-ra beállított, tartósan tünetmentes betegeknél a téli hónapokban (a gyógyszerek pontos, változatlan szedése mellett) néha enyhébb visszaesés észlelhető: ilyenkor az SSRI dózisának kb. 50 százalékos átmeneti megemelése javasolt. Ha unipoláris depressziós betegnél a hosszú távú követés során (hipo)mániás tünetek jelennek meg vagy manifeszt hipománia/mánia alakul ki, az antidepresszívum csökkentése/elhagyása mellett fázisprofilaktikum (szükség esetén atípusos antipszichotikum) bevezetése indokolt, és a beteget a továbbiakban a bipoláris betegségben érvényes szempontok szerint kell kezelni [57, 188].

Speciális szempontok az unipoláris depressziók kezelésében

Ajánlás15

Időskorú depressziós betegek kivizsgálásának, illetve gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének alapelvei nagy vonalakban megegyeznek a korábban tárgyaltakkal, de ezekben az esetekben a következőkben részletezett, speciális szempontokat is figyelembe kell venni. (B)

Unipoláris depresszió az időskorban

A major depresszió és az egyéb depressziós tünetekkel járó kórképek (pl. disztímia, minor depresszió) prevalenciája idős korban (60 éves kor felett) sem csökken. Mások szerint az életkor előrehaladtával a major depresszió prevalenciája csökken, de a depresszív tünetekkel járó, azonban a major depresszió kritériumainak teljesítéséhez nem elég súlyos állapotok gyakoribbá válnak. Kiemelendő még, hogy a gyakori szomatikus komorbiditás(ok) és az atípusos tünetek jelenléte miatt az időskori depressziók klinikai képe nagyon változatos lehet [7, 53, 188, 288].

Eltérő tulajdonságaik miatt érdemes megkülönböztetni a fiatal- és az időskorban *induló* formákat. Így például az időskorban *induló* depresszió *prognózisa rosszabb* (lefolyása krónikusabb, gyakoribbak a relapszusok) és értelemszerűen gyakrabban kíséri szomatikus komorbiditás [289]. Az időskorban *induló* depressziót gyakran követi valamely demencia szindróma megjelenése, aminek a hátterében állhat egyrészt a későbbi demencia alapjául szolgáló vaszkuláris és/vagy neurodegeneratív léziók megjelenése a hangulati életet is szabályozó (kortiko-sztriatopallido-thalamiko-kortikális) neuronkörökben, másrészt az is elképzelhető, hogy az időskorban induló depresszió független rizikófaktora a demenciának [48, 53, 289, 290]. Ugyancsak megemlítenéd, hogy az időskori depresszióban szenvedő betegek *fő panasza ritkán a depresszív hangulat*, viszont jobban előtérben állnak a szomatikus (fáradtság, fogyás, fájdalmak, megmagyarázhatatlan testi tünetek) és a kognitív panaszok, továbbá a szociális visszahúzódás, a gyógyszerzedés/táplálkozás/folyadékbevitel elhanyagolása, illetve visszautasítása vagy az önellátás hiányosságai. Emiatt az atípusos tünetprezentáció miatt a depresszió gyakran, és tévesen, demenciának vagy szomatikus problémának lesz elkönyvelve. Ha ehhez még hozzávesszük, hogy sokan tekintenek a depresszióra, helytelenül, az idősödés normális velejárójaként, nem meglepő, hogy ebben a korcsoportban a depresszió gyakran felismeretlen és kezeletlen marad [6, 53, 291].

Jelen egészségügyi szakmai irányelv nem kíván kitérni a demens betegekben BPSD-ként megjelenő depresszió kivizsgálására és kezelésére. Annyit azonban megjegyeznénk, hogy ezen esetek kezelése alapvetően eltér a nem demens, idős betegek kezelésétől, mivel a demenciához (de legalábbis egyes típusaihoz, mint az Alzheimer-kór) társuló depresszióban az antidepresszívumok hatékonysága nem igazolt [288, 292, 293]. A depresszió, mint BPSD, kezelése

kapcsán utalunk a demenciák ellátásáról szóló, megjelenés előtt álló hazai irányelvre, és az egyéb szakirodalmi forrásokra [294].

Időskorú depressziós betegek kivizsgálásának, illetve gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének alapelvei nagy vonalakban megegyeznek a korábban tárgyaltakkal [45, 188, 289, 291], de ezekben az esetekben az alábbi, speciális szempontok is felmerülnek:

1. az idős depressziós betegek (különösen igaz ez az időskorban *induló* depresszióra) szomatikus kivizsgálását még nagyobb alaposággal és részletességgel kell végezni, mint a nem időskorú betegeké. Ennek részeként, időskorban *induló* depresszióban, időskori TRD-ben, illetve kísérő neurológiai jelek fennállása esetén *mindenképpen* indokolt agyi *képalkotó vizsgálatot (MRI)* végezni, illetve szintén nagyobb a jelentősége bizonyos *laborparaméterek* meghatározásának (minimum elvégzendő a vérkép vizsgálata, ezentúl a máj- és vesefunkciós paraméterek, az elektrolitok, a vércukor és lipidszintek, illetve a pajzsmirigyfunkció és a B_{12} , illetve a folsavszint meghatározása). Mivel idős korban gyakoribb a megnyúlt a QTc idő (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*” című alfejezetben), EKG-t *mindenképpen* végezzünk [48, 53, 291, 295].
2. Tekintettel arra, hogy az időskorban kezdődő depressziók (vagy depressziós tünetek) gyakran valamely demencia szindróma prodrómái, így azon pácienseknél, akiknek a depressziója időskorban indul, *javasolt a kognitív képességek felmérése (pl. MMSE használatával) a beteg első észlelésekor, majd kontrollja a kezelés során időszakosan* [48, 289–291, 295].
3. Hasonlóan a nem idős populációhoz, időskorban is a leginkább preferált kezelési modalitás a farmakoterápia [53]. Időskorban *mindenképpen kerüljük a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és előnyösebb mellékhatásprofiljuk miatt válasszunk SSRI-típusú vagy egyéb új generációs szereket*. Az új szerek közül az elesés veszélye miatt kerüljük azokat, amik ortosztatisz hipotóniát és/vagy szedációt okoznak, továbbá ne használjunk antikolinerg mellékhatású szereket (pl. paroxetin) a delírium veszélye miatt, illetve kerüljük azokat a szereket is, melyek nagy eséllyel lépnek interakcióba más gyógyszerekkel (pl. fluoxetin). A CANMAT irányelv szerint 1. szintű bizonyíték mindössze a duloxetin hatékonyságát támasztja alá ebben a populációban, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is ezt ajánlja elsőként választandó szerként idős korban. Ugyan a hatékonyságát nem sok evidencia támogatja, általános tulajdonságai (tolerabilitás és kevés gyógyszerinterakció) miatt az eszcitalopramot is elsőként választandó szerként javasoljuk (a citalopram szintén rendelkezik ezekkel a tulajdonságokkal, de ez inkább nyújtja a QTc időt, mint az eszcitalopram, így ebben a korcsoportban jelen egészségügyi szakmai irányelv, legalábbis elsőként választandó hatóanyagként, nem ajánlja). Amennyiben ezek a szerek nem válnának be, próbálkozzunk a következő hatóanyagok valamelyikével: szertralin, venlafaxin, vortioxetin, citalopram. Ha ezek sem volnának hatékonyak, próbálkozhatunk fluoxetinnel, vagy moclobemiddel, vagy paroxetinnel, vagy trazodonnal, végül pedig tianeptinnel vagy bupropionnal [45, 48, 188, 242, 245, 247, 289, 296].
Az idős betegek igazoltan érzékenyebbek még ezen újabb antidepresszívumok egyes mellékhatásaira is (pl. szerotonin-szindróma; osteoporosis), illetve idős betegekben fokozott figyelmet kell fordítani az SSRI-k és SNRI-k által potenciálisan kiváltott *hiponatrémiára*, az SSRI-k mellett a GI *vérzésveszély* fokozódásra és a citalopram által potenciálisan kiváltott *QTc megnyúlásra*. Ennek megfelelően ebben a populációban néhány olyan óvintézkedést is indokolt megtenni, amikre fiatalabb betegekben nincsen okvetlenül szükség. Ilyen például a nátriumszint kontrollja a kezelést megelőzően, majd a kezelés bevezetését követő 3-5 hétben, illetve bármikor, amikor hiponatrémiára utaló tünetek (zavartság, fejfájás, hányás stb.) jelentkeznek [45, 48, 224, 289].
Időskori szorongásos-depresszióban (különösképpen, ha az demencia részeként, azaz BPSD tünetként jelenik meg) *az adjuváns szorongásoldó kezelést kerüljük*, ha *mindenképpen szükséges, akkor rövid ideig* (az akut krízishelyzetek kezelésére) használjunk csak anxiolitikumot, lehetőleg rövid felezési idejű benzodiazepint vagy hidroxizint [53, 295, 297].
4. Idős depressziós betegeknél az antidepresszívumra adott *terápiás válasz lassabban alakul ki* (ezért érdemes idősekben az antidepresszívum hatékonyságát – a szokásos 3-4 hét helyett – a gyógyszer beállítása után 6 héttel megítélni), és sokszor kisebb dózisok is elégségesek. A maximális terápiás hatásukat a gyógyszerek ebben a populációban kb. 8-16 hétnyi szedés után fejtik ki. *A gyógyszer beállításakor a kezdődózis mindenképpen legyen alacsony (fele-harmada a fiatal felnőttkori kezdődózisnak), és csak kis lépésekben emeljük a dózist* (vagyis kövessük a „start low and go slow” elvet). Ugyanígy az augmentálásra használt szerek (pl. lítium) kezdő, illetve céldózisa is alacsonyabb kell, hogy legyen [6, 53, 56, 125, 188, 203, 289, 290]. Ugyan nem egybehangzóak az eredmények, de sok adat utal rá, hogy az *antidepresszívumok hatékonysága rosszabb lehet idős-, mint fiatalokban* [288, 290, 292].
5. Az eddigi vizsgálatok a következő hatóanyagokat találták hatékonynak *augmentációra* időskorban: lítium, aripiprazol, metilfenidát [291, 292, 296]. Jelen egészségügyi szakmai irányelv, amennyiben az augmentáció indokolt, *lítiumot vagy aripiprazolt javasol erre a célra, mindkettőt alacsony kezdő és céldózisokkal* [56, 290]. A QTc

- idő megnyúlás szempontjából jelen tudásunk szerint az aripirazol az egyik legbiztonságosabb SGA [244, 245]. A pajzsmirigyhormonnal történő augmentáció hatékonyságát alátámasztó adat tehát nincsen, illetve időskori használata, kardiális okokból, amúgy is csak óvatossággal javasolt, így jelen egészségügyi szakmai irányelv antidepresszívum augmentációra időskorban nem javasolja a T_3 használatát (amennyiben mégis ezt adnánk a kezdő dózis alacsony legyen) [203].
6. A kisdózisú* *kvetiapin monoterápia* hatékonyságát időskorban 2. szintű evidencia támasztja alá (*a hatékonyságot vizsgáló tanulmányban a medián dózis 159 mg/nap volt); a használatát – a CANMAT irányelv alapján – akkor javasoljuk, ha a beteg nem reagált duloxetinre, eszitaloprámra, szertralinra, venlafaxinra, vortioxetinre és citaloprámra (lásd jelen fejezet 3. pontját is). Kvetiapin beállítása előtt, és a kezelés során ellenőrizzük a QTc időt, mivel ez a hatóanyag kifejezetten nyújthatja azt. Megjegyezzük, hogy azokban a depressziós betegekben, akik demensek is, lehetőség szerint kerülni kell az antipszichotikum használatát (lásd az következő pontot is) [244, 245, 289, 290, 296].
 7. Az előző két pont kapcsán megjegyeznénk, hogy *időskorban, főleg demenciában (is) szenvedő betegekben az (atípusos) antipszichotikumok használatát kerülni kell* (demensekben fokozott a cerebrovaszkuláris események kockázata, továbbá minden idős személy érzékenyebb az antipszichotikumok metabolikus és extrapiramidális mellékhatásaira). A fentebb említett két indikáción kívül (augmentáció aripirazollal és kvetiapin monoterápia), hasonlóan a fiatalabb korcsoporthoz (lásd az „*Adjúváns gyógyszerelés*” című alfejezetet), időskorban is a pszichotikus tünetekkel járó depressziós epizód kezelésében jöhet még szóba az antipszichotikumok használata. Ugyanakkor, ebben az indikációban jelenleg nehéz lenne erős ajánlást tenni bármely hatóanyagkombináció használatára (főleg, ha demens is a beteg); mi, egy szakértői vélemény alapján a szertralin+olanzapin kombinációt ajánljuk [50, 189, 257, 290, 298].
 8. A *pszichoterápiák* hatékonyak időskori depresszióban, metaelemzésekből származó eredmények szerint ebben a korcsoportban hatékonyságuk vetekszik a gyógyszeres terápiáéval. A pszichoterápia alkalmazását monoterápiaként az enyhe és közép súlyos esetekben, míg súlyos esetekben farmakoterápiával kombinálva javasoljuk. Ugyancsak javasolt pszichoterápiával kiegészíteni a hangulatjavítóira csak részleges javulást mutató páciensek kezelését. A pszichoterápiás módszerek közül a CBT, az IPT és a problémamegoldó terápia („problem solving therapy”) hatékonysága igazolt a leginkább [50, 53, 288–292].
 9. Az időskorban gyakori testi betegségekre szedett gyógyszerek és az antidepresszívumok közötti lehetséges interakciókra fokozott figyelemmel kell lenni, illetve gondoljuk át azt is, hogy a beteg szomatikus gyógyszerei közül nem okozhatja-e valamelyik a depressziós tüneteket (a depresszogén gyógyszereket lásd a „*Differenciáldiagnosztika*” című fejezetben) [48, 289–291].
 10. Farmakoterápia-rezisztens, súlyos (pl. pszichotikus és/vagy szuicid veszéllyel járó és/vagy benzodiazepinre nem reagáló katatón és/vagy táplálkozási negativizmussal társuló) esetekben ECT is szóba jön, amely adott esetben kevesebb megterheléssel járhat az idős páciens számára, mint a gyógyszeres terápia. Sőt, arra vonatkozó adatok is vannak, hogy *időskorban az ECT hatékonyabb, mint fiatalabb korban, továbbá a kezelés hatására az életminőség javulása is kifejezettebb* [53, 188, 288, 290–292, 299, 300]. A szakirodalom nagyrésze időskorban jól tolerálhatónak írja le az ECT-t, a NICE irányelv szerint azonban idősekben nagyobb kockázattal járhat együtt a kezelés, így csak jól megválogatott esetekben javasolja megfontolni a használatát [49, 53, 290, 292, 299, 301]. Úgy tűnik továbbá, bár nem teljesen egyértelműek az adatok etekintetben, hogy az idős betegek nem érzékenyebbek az ECT kezelés kognitív mellékhatásaira, mint egy kevert életkorú kontroll csoport tagjai, és így a már fennálló kognitív károsodás nem szabad, hogy automatikusan az ellenjavallatát jelentse az ECT-nek. Ugyanakkor az organikus agyi működészavar nagyobb eséllyel van jelen idősekben, így ebben a csoportban, a kezelés utáni dezorientációval jellemezhető időszak nagyobb eséllyel elhúzódhat, esetleg delíriumba mehet át [299–301].
 11. Az rTMS kezelésnek időskorban teoretikusan számos előnye van az egyéb terápiás modalitásokkal szemben (pl. nincsenek kognitív mellékhatásai, mint az ECT-nek, illetve nem kell figyelni a gyógyszer-interakciókra, mint az antidepresszívumok kapcsán). Ugyanakkor viszonylag kevés vizsgálat, meglehetősen eltérő protokollokkal célozta a TMS hatékonyságának felmérését az időskori depresszió kezelésében, így jelen egészségügyi szakmai irányelv – egyelőre – nem javasolja az rTMS használatát időskorban [133, 290, 292].
 12. Idős depressziós beteg kezelése során különös figyelmet kell fordítani a kellő szociális támogatás és gondozás megszervezésére. Az ebben a korcsoportban gyakoribb kognitív hanyatlás miatt a betegek terápiához való adherenciája romolhat, ennek javítása érdekében érdemes egyszerű gyógyszeradagolási rezsimeket alkalmazni, illetve a családtagoknak (egyéb gondozó személynek) nyújtott pszichoedukáció is javíthatja az adherenciát [53, 188, 290, 291].

13. Idős depressziós betegek kezelése során fokozottan kell ügyelni a megfelelő *táplálkozásra és folyadékbevitelre* [50, 53, 291]. Kiegészítő terápiaként ajánlott a megfelelő *vitaminellátás* (pl. folsav), valamint az omega-3 zsírsav szupplementáció. Amennyiben a beteg fizikai állapota engedi a farmako-, illetve pszichoterápia mellé javasoljunk *rendszeres testmozgást*, mely javíthatja a depresszió tüneteit. Továbbá bátorítsuk a beteget a szociális interakciókba való aktív bevonódásra, az izoláció elkerülésére (ennek a célnak az eléréséhez igyekezzünk megnyerni a hozzátartozókat) [50, 53, 210, 290, 291].
14. Amennyire csak lehetséges, kerüljük a hospitalizációt; erre leginkább súlyos (pl. táplálkozási negatívizmussal, katatón tünetekkel, szuicid/homicid veszéllyel társuló) depressziós epizódban és/vagy súlyos szomatikus komorbiditással és/vagy súlyos komorbid addikcióval járó esetekben, illetve egyedül élő, kooperáló hozzátartozóval nem rendelkező betegnél, továbbá ellenséges otthoni szociális milliő esetén javasolt sort keríteni [6, 53, 188].

A kezelés speciális szempontjai az unipoláris depresszív zavarral komorbid pszichiátriai kórképekben, illetve szerhasználati zavarokban

Ajánlás16

A pszichiátriai és/vagy testi kórképekkel komorbid MDD kezelése során feltétlenül figyelembe kell venni a komorbid betegség(ek) jellegét, illetve súlyosságát. (B)

Vizsgálatok sora igazolta, hogy a major depressziós betegek többségében (cca. 60-80%) legalább egy, de sokszor több másik pszichiátriai betegség, így például a szorongásos kórképek különféle formái, illetve szerhasználattal kapcsolatos problémák és személyiségzavarok is jelen vannak [302, 303]. Ezek a komorbid formák – a tiszta MDD-hez képest – általában „malignusabbak”, így például rosszabb, illetve lassabban felépülő terápiás válasszal, kifejezettebb funkcionális károsodással, illetve tünete súlyossággal és a rekurrens epizódok megjelenésének nagyobb kockázatával járhatnak együtt, bár a személyiségzavarok esetében nem teljesen egyértelműek az erre vonatkozó eredmények [14, 45, 199, 304–308]. A következőkben vázlatosan ismertetjük a teendőket a legjelentősebb komorbiditások esetén. A *szorongásos zavarok szűrését* hangulatzavarokban több irányelv javasolja, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is megteszi ezt [295, 307]. A komorbid szorongásos-depresszív zavarok gyógyszeres terápiájában a legtöbb irányelv *a mindkét állapotban igazoltan hatékony hatóanyagok adását, így első választandó szerként az SSRI-kkal vagy az SNRI-kkal végzett terápiát javasolja* (egyes eredmények szerint utóbbiak hatékonyabbak lehetnek). Ez az általános ajánlás nem teljesen alkalmazható az *OCD-vel komorbid depresszióra, mivel ott első választandó szerként SSRI vagy clomipramin javasolt*. Ugyancsak széles körű konszenzus van arról, és a jelen egészségügyi szakmai irányelv is egyetért azzal, hogy *komorbid depresszió és szorongásos zavar eseteiben ezen szerek kezdődózisa legyen alacsonyabb (pl. 5 mg fluoxetin vagy 10 mg paroxetin), mint a „tiszta” depresszióban* (tekintve, hogy ezek a szerek kezdetben agitációhoz, illetve a szorongás fokozódásához vezethetnek), *a gyógyszer dózisének emelése pedig lassan, lépcsőzetesen történjék* [6, 101, 295, 307, 308]. Depresszív zavar és OCD komorbiditása esetén a hatékony SSRI kezelés végső dózisa magasabb lehet, mint a „tiszta” depresszióban általában javasolt dózisok (egyes vélemények szerint, depresszióval komorbid PTSD esetén is hasonló a helyzet) [101, 308]. A kezelés kezdetén, az antidepresszívumok már említett kezdeti szorongást fokozó hatása miatt érdemes néhány hétig adjuvánsként *benzodiazepint* is adni, ugyanakkor a depresszív és szorongásos zavarban egyidejűleg szenvedő betegeknél is kerülendő a hosszantartó benzodiazepin terápia [6, 101, 308]. Amennyiben a beteg antidepresszív monoterápiát kap, de arra nem reagál (ismét kiemelnénk, hogy ebben a betegcsoportban lassabb válaszra számíthatunk) többféle lehetőség közül választhatunk. Így válthatunk gyógyszert (ebben a fázisban leginkább a TCA típusú szereket, OCD-s komorbiditás esetén ezek közül is a clomipramint, javasoljuk, míg komorbid GAD és SAD esetén ezek alternatívája lehet a mirtazapin), kiegészíthetjük a gyógyszeres terápiát pszichoterápiával (ld. lejjebb), illetve augmentálhatjuk azt más hatóanyagokkal (pl. SGA-kal, vagy pregabalinnal; OCD-s komorbiditásban az SSRI augmentálásra például riszperidon javasolt) [101, 295, 307, 308]. A *pszichoterápiás* módszerek hatékonysága (hasonlóan a farmakoterápiáéhoz) rosszabb komorbid szorongásban és depresszióban, mint „tiszta” depresszióban. A depresszió kezelésében leginkább hatékony pszichoterápiás módszerek (CBT; IPT) hatékonyak a komorbid szorongásos-depressziós kórképek kezelésében is (természetesen az adott komorbiditásra hatékony specifikus pszichoterápia, pl. PTSD esetén „prolongált expozíciós CBT”, is alkalmazható). Jelen egészségügyi szakmai irányelv, választható módon, a gyógyszeres monoterápia alternatívájaként javasolja ebben a betegcsoportban a kezelés kezdetétől adott kombinált farmako- és pszichoterápiát (CBT-t, vagy IPT-t), továbbá javasolja, a farmakoterápiával kombinációban (esetleg önmagukban) alkalmazni ezeket, azon betegeknél is, akik az antidepresszív monoterápiára nem megfelelően reagáltak [6, 50, 101, 295, 308].

A depresszióval komorbid *személyiségzavar* szűrése strukturált interjú alkalmazásával szintén indokolt, akár már az első orvos-beteg találkozás során, de az egyéb okokkal nem magyarázható TRD esetén mindenképpen [304]. Ugyanakkor az aktuálisan depressziós betegben a személyiségzavarok megítélését nehezíti, hogy depressziós állapotban bizonyos személyiségvonások és -patológiák felerősödhetnek, ráadásul a betegek egyrésze, tévesen, úgy emlékezik vissza, hogy az aktuális tünetei fiatalkora óta fennállnak, holott csak az epizód kezdetén jelentkeztek [6, 304]. MDD-vel elsősorban a C klaszterbe tartozó személyiségzavarok (elkerülő, dependens, kényszeres) társulnak, de gyakori még például a borderline zavar is [6, 50]. Bár nem teljesen egybehangzóak az eredmények, sok vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy a komorbid személyiségzavar rontja a depresszió kezelésében alkalmazott különféle terápiás modalitások (farmako-, és pszichoterápia, ECT) hatékonyságát, illetve arra vonatkozóan is vannak eredmények, hogy az egyes személyiségzavarokban hatékony pszichoterápiák kevésbé hatnak, ha komorbid depresszió is jelen van [6, 50, 199, 304, 306]. *Sajnos a depresszióval komorbid személyiségzavar kezelésére vonatkozóan nem áll annyi bizonyítékokon alapuló információ a rendelkezésünkre, hogy jó minőségű ajánlásokat tehessünk* [50]. Így a jelen egészségügyi szakmai irányelv a következő általános javaslatokat teszi a komorbid személyiségzavar és depresszió kezelésére: 1. lehetőség szerint alkalmazzunk *egyidejűleg diagnózis-specifikus* farmako- és pszichoterápiás módszereket; 2. a kezelőorvos döntse el, hogy a beteg terápiája során kezdetben a depressziós epizód kezelésére fókuszál (és annak elmúltával, ha még akkor is validnak tűnik a személyiségzavar diagnózisa, kezdi meg a személyiségzavar terápiáját is), vagy már a kezelés kezdetétől mindkét kórkép terápiáját tűzi ki célul; 3. a gyógyszeres kezelésben az antidepresszívumok mellett, szükség esetén szerepet kaphatnak egyéb gyógyszeres családok is, például az impulzivitás csökkentésére antipszichotikumok, lítium, vagy antiepileptikumok [6, 50, 295, 304, 306].

A major depresszió kezelésében szintén komoly kihívást jelent az alaptergéséggel egyidejűleg fennálló *szerhasználati zavar*. A következőkben, gyakorisága miatt, a komorbid alkoholproblémákkal foglalkozunk [309]. Depressziós betegek közt az alkoholproblémáknak mind a kurrens, mind az élettartam prevalenciája kb. a duplája az egészséges populációban mérhetőnek [305]. A major depresszió és az alkoholproblémák közt kétirányú kapcsolat van, azaz mindkét állapot kivált(hat)ja a másik állapotot (az alkoholfogyasztás kapcsán érdemes tudni, hogy nemcsak a használat, de a megvonás során is jelentkezhet depresszió) [6, 310]. A két kór állapot ráadásul kölcsönösen rontja a másik gyógyhajlamát, így alkoholprobléma mellett az antidepresszív terápia határfoka és a terápiahűség is rosszabb, míg a major depresszió rontja az alkoholprobléma kezelésének eredményességét és fokozza a visszaesés gyakoriságát [101, 305, 309, 310]. Amennyiben a depresszív tünetek előbb jelentkeznek az alkoholproblémánál „primer”, fordított esetben „szekunder” depresszióról beszélünk; megjegyeznénk, hogy a széles körben használt betegségszótálozó rendszerek (DSM, BNO) is lehetőséget adnak a „szekunder” jellegű depresszió kódolására, bár ezek nem a „szekunder”, hanem a „szerhasználat kiváltotta” kifejezést használják ezen állapotok jelölésére [7, 101]. A valóságban sokszor nehéz eldönteni, hogy az adott páciensnél „primer” vagy „szekunder” depresszió áll fenn. A „primer” forma mellett szól, ha azonosítható a korelőzményben olyan depressziós időszak, mely 1. megelőzte az alkoholproblémát és/vagy 2. hosszabb absztinens időszak után alakult ki, továbbá az is, ha a családi anamnézis pozitív major depresszióra [6, 101]. Sajnos a depressziós tünetek és az alkoholprobléma időbeli megjelenési sorrendjének feltárását nehezíti, hogy a beteg erre vonatkozó emlékei gyakran nem megbízhatóak. A depresszió és az alkoholproblémák gyakori együttes jelenléte, illetve annak a terápia hatékonyságára kifejtett kedvezőtlen hatásai miatt *javasoljuk a depressziós beteg alkohol (és egyéb addiktív szer) használati szokásainak felmérését, egyrészt a betegtől közvetlenül, az exploráció során, másrészt, a beteg engedélyével, hozzátartozóktól/ismerősöktől szerzett információk begyűjtésével* [6, 309]. Nem tisztázott, hogy milyen időzítést javasolt alkalmazni a komorbid állapot két komponensének kezelése kapcsán. Egyes vélemények szerint érdemes a depresszió célzott kezelése előtt az aktív alkoholfüggőség terápiáját elvégezni, mivel a megvonási folyamat lezajlása után a depressziós tünetek maguktól is javulhatnak (ekkor a betegnek szekunder depressziója volt), illetve így nem jelenthet veszélyt az antidepresszívum és az alkohol közti esetleges interakciók megjelenése; ugyanakkor ennek a módszernek az a hátránya, hogy a reziduális depressziós tünetek fokozzák az alkoholbetegség relapszusának esélyét. A depressziós komponens terápiájával kezdődő kezelés is problémákat vet fel, mivel az antidepresszívum monoterápia limitált hatékonyságú ebben a betegcsoportban (lásd még később), illetve ez a gyakorlat a gyógyszer-alkohol interakció miatt egyértelműen veszélyes lehet, ha a beteg nem tartja az absztinenciát. *Így jelen irányelv alapesetben a komorbiditás mindkét komponensének egyidejű kezelését javasolja (súlyos alkoholfüggőségben természetesen ezt előzze meg detoxikálás),* míg a szekvenciális kezelésnek (előbb a komorbiditás egyik, majd később a másik összetevőjének kezelése) akkor lehet létjogosultsága, ha a beteg a komorbiditás valamelyik „összetevőjének” akut exacerbációja (pl. szuicid krízis vagy akut megvonásos tünetegyüttes) miatt hospitalizációra szorul [6, 48, 101, 295, 305, 309, 311]. Habár a kezelésben alkalmazott módszerekre vonatkozóan a nemzetközi irányelvek, illetve a releváns szakirodalom nem tartalmaznak kiforrott ajánlásokat [295, 305], javasoljuk a lejjebb felsorolt szempontok figyelembevételét a komorbid depresszió

és alkoholfüggőség kezelésében. Jelenleg, *nem teljesen konzisztens vizsgálati eredmények alapján azt gondoljuk*, hogy az alkoholproblémákkal és depresszióval küzdő betegek populációjában az antidepresszív monoterápia *csökkent(het)* a depresszió tüneteit, ugyanakkor valószínűleg nem befolyásolja érdemben az alkoholfogyasztás mértékét [305, 310, 312]. Bizonytalanok az eredmények atekintetben, hogy az alkoholproblémák kezelésében alkalmazott standard hatóanyagok közül a diszulfirám és a naltrexon ebben a populációban csökkenti-e az alkoholfogyasztást (és a depresszió súlyosságát), míg egy metanalízis szerint az akamprozát hatékonysága az alkoholfogyasztás csökkentése tekintetében nem tér el a depressziós és a nem depressziós alkoholbetegekben [310–312]. *Ugyan nem túl erős eredmények szólnak az antidepresszívum és az alkoholfogyasztást csökkentő készítmények egyidejű alkalmazásának eredményességéről az absztinencia elérése és a depressziós tünetek javulása kapcsán, több szakértői vélemény, és ezek alapján jelen irányelv is, elsősorban a kombinált farmakoterápia használatát (pl. szertralin és naltrexon) javasolja* [305, 309, 310, 312]. Habár ebben a populációban úgy tűnik, hogy a TCA szerek hatékonyabbak lehetnek, mint az újabb antidepresszívumok [310, 312], biztonságossági okokból inkább az SSRI és az SNRI típusú hatóanyagok adása javasolt [295, 310]. Benzodiazepint ebben a dependenciákra fokozottan hajlamos populációban lehetőleg csak a detoxikálás/megvonás időszakában adjunk [6]. Fontos, hogy (potenciálisan) aktív fogyasztók kezelése során gondoljunk az alkohol és a beállítani kívánt gyógyszer(ek) közti lehetséges interakciókra (ennek a veszélyére pedig nyomatékosan hívjuk fel a beteg figyelmét), illetve az esetlegesen már károsodott májfunkció miatti szérumszintmérés/dóziskorrekciónak szükségességére, és csak gondos kockázat-haszon elemzés után döntsünk a farmakoterápia mikéntjéről (ennek kapcsán megjegyeznénk, hogy a MAO gátlókat különösen kerülni érdemes alkoholt fogyasztó betegben) [6, 101, 305]. Pszichoterápiás oldalról a komorbiditás mindkét összetevőjének, azaz az alkoholfüggőség terápiájában hatékony „motivációs interjú” (MI) és a depresszió kezelésében hatékony CBT kombinált alkalmazásának mindkét állapot tekintetében megnyilvánuló hatékonyságát metaanalízis támasztja alá, így jelen irányelv is támogatja az MI+CBT alkalmazását ebben a populációban. Nem meggyőző bizonyítékok támasztják alá a depressziós komponensre koncentrált CBT önálló alkalmazásának hatékonyságát ebben a populációban az alkoholfogyasztás és a depresszió tekintetében [305, 310]. Egyes eredmények szerint, depressziós alkoholbetegekben az önsegítő csoportok (pl. Anonim Alkoholisták) felkeresése csökkenti a depressziós tünete súlyosságát is [101, 312]. Előzetes eredmények alapján érdemes lehet kombinálni a hatékony farmako- és pszichoterápiás megközelítéseket [309].

Az unipoláris depresszió szűréséről, illetve kezeléséről komorbid szomatikus betegség fennállása esetén

A depresszió nagyon gyakori velejárója számos szomatikus betegségnek (ezek közül sok felsorolásra került a „Differenciáldiagnosztika” című fejezetben). Így például a depresszió incidenciája miokardiális infarktus, malignus megbetegedések és diabétesz mellitusz esetén 25% körüli, míg neurológiai betegségekben szenvedőkben akár 50% is lehet [101, 313]. A prevalencia felől közelítve a kérdést elmondható, hogy a krónikus szomatikus betegséggel élőkben az MDD prevalenciája legalább kettő-négyszerese az átlag populációban mérhetőnek [313]. A depresszió felismerését ezekben az esetekben nehezítheti, hogy szomatikus szimptomái (pl. fáradékonyság, étvágytalanság, alvászavar, koncentrációzavar) gyakori általános tünetei bizonyos testi betegségnek is (pl. szklerózis multiplex, alvási apnoe, HIV fertőzés, hipotireózis) [48, 54, 224, 313]. A depresszió és a szomatikus betegségek gyakori együttes előfordulását többféle mechanizmus is magyarázhatja, így például: 1. a depresszióban gyakran hiányzó egészségtudatosság – például dohányzás, inaktivitás, egészségtelen étrend formájában – számtalan szomatikus betegségnek rizikófaktor; 2. többféle szomatikus betegség, hiányállapot feltételezhetően direkt módon, a központi idegrendszerben megjelenő strukturális/molekuláris változások miatt vált ki depressziót (pl. neurodegeneratív demencia szindrómák, HIV, stroke, szklerózis multiplex, Cushing-kór, folsavhiány stb.); 3. egyes szomatikus betegségek bizonyos velejárói (pl. mozgáskorlátozottság, fájdalom) krónikus stresszorként működnek, melyek akkor is képesek növelni a depresszió kialakulásának rizikóját, ha a szomatikus betegségnek nincsen direkt hatása a központi idegrendszerre; 4. végül az antidepresszívumok mellékhatásai is vezethetnek szomatikus problémákhoz (lásd például az elhízás és a metabolikus betegségek közti összefüggést), és fordítva, bizonyos szomatikus betegségek kezelésében használt farmakonok – pl. az IFN vagy a szteroidok (lásd részletesebben a „Differenciáldiagnosztika” című fejezetben) – depresszogének [6, 101, 314–316]. A szomatikus betegséggel komorbid depresszió ront(hat)ja a szomatikus betegség gyógyszeres és életmódbeli terápiájához való „hűsöget” (vagyis az adherenciát) [43, 222, 224, 314, 317–319]. Több szomatikus kórkép (például kardiovaszkuláris betegségek/stroke; diabétesz mellitusz; daganatok; Alzheimer-kór; cisztás fibrózis) kapcsán is igazolást nyert, hogy a komorbid depresszióban is szenvedő betegek *életminősége rosszabb*, illetve, hogy a *depresszió a szomatikus komorbiditás kedvezőtlen kórkimenetelével társul* [6, 43, 314, 317–324]. Gyakorisága miatt számos szomatikus kórképben felmerül a depresszió szűrésének indokoltsága is, így szakmai irányelvek, illetve szakértői vélemények javasolják ezt például kardio- és cerebrovaszkuláris [224, 325, 326], illetve malignus megbetegedésekben [321], diabéteszben [318, 327] vagy cisztás fibrózisban [317]. Gyermekek,

és főleg serdülőkorban is több szakmai szervezet javasolja a különféle szomatikus betegségekben szenvedők depressziószűrését [222]. Ugyanakkor a szomatikus betegek között a depresszió szisztematikus, rutinszerű szűrésének csak akkor lehet létjogosultsága, illetve az etikailag is csak akkor elfogadható, amennyiben rendelkezésre áll a „kiszűrt” betegek pontos diagnózisának megállapítását és az annak megfelelő adekvát kezelést biztosítani képes ellátórendszer is [318, 319]. Fordítva, depresszióban (főleg a terápiarezisztens esetekben) pedig egyes szomatikus betegségek, fizikális paraméterekben megmutatkozó eltérések irányába való kivizsgálás, szűrés lehet indokolt (lásd bővebben a „Differenciáldiagnosztika” és a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben” című fejezetekben). Továbbá, a depresszió farmakoterápiájában alkalmazott bizonyos gyógyszerek alkalmazásakor szűrni kell az azok lehetséges mellékhatásaként megjelenő szomatikus eltéréseket/betegségeket (lásd a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk” című fejezetet).

Előrebocsátandó a fizikális betegségekkel komorbid depresszió antidepresszív kezelése kapcsán, hogy mivel sok gyógyszervizsgálatból kizárják a szomatikus komorbiditással rendelkező depressziósokat, így viszonylag keveset tudunk az antidepresszívumok hatékonyságáról és biztonságosságáról ezekben a speciális populációkban [48]. A depresszió kezelése egyes komorbid állapotokban (pl. kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek vagy diabétesz mellitusz) kellőképpen alátámasztott módon javítja a depressziót, míg más komorbiditások esetén – legalábbis egyes terápiás modalitások, pl. farmakoterápia, vonatkozásában – ez nem kellőképpen bizonyított (pl. jelen tudásunk szerint Alzheimer-kórral társult depresszióban az antidepresszívumok nem hatékonyabbak, mint a placebo, és a daganatos megbetegedésekhez társuló depresszióban is igen bizonytalan a hatékonyságuk) [43, 318, 323, 324, 328]. Egyes betegségek (pl. kardiovaszkuláris kórképek, illetve nem teljesen konzisztens módon a stroke) kapcsán igazolták, hogy a depresszió (eredményes) kezelése a szomatikus társbetegség prognózisát is javítja, míg más fizikális betegségek esetén (pl. daganatos kórképek) ezt nem sikerült kimutatni [43, 319, 322, 328]. A fenti információk ismeretében nem meglepő, hogy számos szomatikus betegség kapcsán (pl. kardio- és cerebrovaszkuláris kórképek, diabétesz, onkológiai betegségek), a depresszió kezelésének indokoltsága irányelvi szinten is megjelenik [224, 319, 325–329]. Amennyiben a depresszív állapot – amennyire ez kellő bizonyossággal egyáltalán megállapítható – egyértelműen és direkt módon a szomatikus alapbetegség talaján alakult ki, és nem súlyos, egyes irányelvek az alapbetegség kezelését javasolják, mielőtt antidepresszív terápiát ajánlanának, hiszen az alapbetegség remissziója maga után vonhatja a depresszió javulását is (így például az obstruktív alvási apnoe CPAP kezelése javíthatja a depressziót is); súlyos depresszív tünetek esetén azonban a szomatikus társbetegség kezelésével szimultán módon az antidepresszív terápia elindítása is indokolt [6, 54, 83, 101]. Logikus, hogy a szomatikus betegség oki terápiáján túl, a depressziót plauzibilis módon kiváltani képes kísérőtünetekre (pl. a fájdalomra), illetve azok kezelésére is terjedjen ki a figyelmünk [321]. A szomatikus betegségekben szenvedők depressziójának farmakoterápiája kapcsán – mivel feltehetően a beteg a szomatikus betegségére is szed gyógyszer(ek)e)t – különösen fontos, hogy úgy válasszunk hangulatjavítót, hogy az ne léphessen interakcióba a páciens többi gyógyszerével. Arra is legyünk figyelemmel, hogy a hangulatjavító mellékhatásai ne rontsák a szomatikus társbetegség tüneteit (pl. obstruktív alvási apnoes betegnél kerüljük a benzodiazepinek használatát) [6, 54, 101, 224, 321]. Amennyiben az adott szomatikus komorbiditás kapcsán erre lehetőség van, érdemes a depresszióban és az adott szomatikus komorbiditásban is hatékony terápiás megközelítéseket is kihasználni (pl. a fizikai aktivitás hatékony a depresszió kezelésében és a coronáriabetegség primer és szekunder prevenciójában is) [314, 319, 330].

Jelen fejezetben általánosságban tárgyaltuk a szomatikus betegségekkel komorbid depresszió problémakörét, így a konkrét ajánlások megfogalmazásától eltekintettünk, és nem tértünk ki részletekbe menő módon a számtalan szomatikus betegségben előforduló depresszió szűrésének és kezelésének pontos mikéntjére, azok hatékonyságára, illetve az antidepresszív kezelésnek az adott szomatikus betegségben potenciálisan megjelenő specifikus kockázataira. Ennek leginkább terjedelmi okai voltak. Ugyanakkor, tekintetbe véve a probléma gyakoriságát, úgy véljük, hogy a későbbiekben indokolt volna – az érintett szakterületek delegáltjainak bevonásával – erről egy önálló egészségügyi szakmai irányelvet készíteni, ami, ha nem is az összes, de legalább a leggyakoribb szomatikus betegségek vonatkozásában diszkutálná a problémát. Annak elkészültéig pedig javasoljuk a szomatikus betegségekkel komorbid depresszió diagnosztizálásának és kezelésének tekintetében a releváns nemzetközi és hazai szakirodalom irányutatóit követni.

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák):

Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Az unipoláris depresszió felismerésében és ellátásában a fekvő-, és járóbeteg-ellátásban dolgozó pszichiáter szakorvosok játszá a kulcsszerepet. Ezen kívül számos más társszakma is érintett: klinikai pszichológia, addiktológia, neurológia, neuroradiológia, klinikai elektrofiziológia, laboratóriumi diagnosztika, belgyógyászat/intenzív betegellátás, gerontológia, valamint kiemelt szerephez jut a háziorvosi praxis is. Ugyanakkor, mivel az unipoláris depresszió az orvosi ellátás számos egyéb területén is megjelenik (pl. a posztpartum vagy perimenopauzális depresszió a nőgyógyászatban, daganatos betegek depressziója az onkológiában stb.), legalábbis konzultatív szinten szinte minden orvosi szakmával együttműködést kell kialakítani. A fentiekén kívül szoros együttműködés szükséges még a szociális ellátó szférával és az egészségügyi ellátást segítő egyéb civil szervezetekkel, valamint a médiával.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licenc, akkreditáció stb.), kapacitása

- *pszichiáter szakorvos*: az unipoláris depressziók diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók, alap (nem módszerspecifikus) pszichoterápiás megközelítés alkalmazása a kezelés során;
- *pszichiáter szakorvosjelölt (rezidens)*: pszichiáter szakorvos utasítására és felügyelete mellett az unipoláris depressziók diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, a közösségi pszichiátriai ellátásban, felügyelet mellett, családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók;
- *pszichoterapeuta végzettséggel rendelkező pszichiáter vagy pszichológus*: az unipoláris depressziók pszichoterápiája; pszichoedukáció nyújtása;
- *klinikai szakpszichológus*: pszichodiagnosztikai tesztek elvégzésével segíti a differenciáldiagnózis folyamatát, alap (nem módszerspecifikus) pszichoterápiás megközelítés alkalmazása a kezelés során, pszichoedukáció, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók;
- *háziorvos*: az unipoláris depresszió szűrése, felismerése, gyanú esetén a beteg szakorvoshoz irányítása, hosszútávon a beteg gondozása (ideális esetben pszichiáter szakorvossal történő együttműködésben). Az alapellátásban történő depressziószűréssel kapcsolatban gazdag hazai irodalom áll rendelkezésre, melyben megtalálhatóak az ehhez a tevékenységhez ajánlott tesztek (9-tételes rövidített Beck depresszió kérdőív; Patient Health Questionnaire-9), és azok kiértékelése is [43, 331, 332, 333, 334];
- *közösségi pszichiátriai ellátás keretein belül szociális munkás, illetve nővér/ápoló*: rehabilitációval is kapcsolatos feladatok elvégzése szükség esetén a beteg otthonában. A beteg környezetében élőkől a beteg állapotára vonatkozó információk beszerzése és a megfelelő terápiás tanácsok nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.

Az ellátók kompetenciájának növelése érdekében az ajánlások terjesztésének terve

1. Az egészségügyi szakmai irányelv tartalmának oktatása:
 - orvoscépzésben, illetve a pszichiáter/háziorvos/klinikai szakpszichológus szakképzésben;
 - orvostovábbképzésben: kötelező szinttartó tanfolyamokon pszichiátereknek, háziorvosoknak/klinikai szakpszichológusoknak;
 - szakápolók képzésében és továbbképzésében;
 - helyi képzéseken (pl. osztályos, illetve klinikai tudományos referálók);
 - orvostudományi kongresszusokon.
2. Az egészségügyi szakmai irányelv rövidített változatát a szerzők szeretnék pszichiátriai szaklapokban (Psychiatria Hungarica, Neuropsychopharmacologia Hungarica) is megjelentetni a későbbiekben.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Veszélyeztető magatartást mutató beteg ellátása esetén pszichiátriai osztályos elhelyezés szükséges. Amennyiben közvetlen veszélyeztető magatartás áll fent – a jogi előírások messzemenő betartásával – fizikai és kémiai kényszerintézkedés fogantatosítható, melyek megkívánják a fokozott személyi (orvos, nővér, ápoló) és technikai (szubintenzív) háttérrel, így javasolt ezt a pszichiátriai osztály akut felvételes (ún. „figyelő”) részlegén végezni, ahol fontos a betegek biztonságának és felügyeletének megfelelő biztosítása. Egyes terápiás

modalitások alkalmazása [ECT; nagy dózísú intravénás gyógyszerelés (antipszichotikum, benzodiazepin)] kizárólag fekvőbeteg-osztályon, a megfelelő aneszteziológiai-intenzív háttér gyors elérhetősége – és természetesen a jogi előírások betartása – mellett végezhető. Az eszketamin kezeléssel kapcsolatos speciális szervezési kérdéseket lásd a készítmény alkalmazási előiratában és a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben” című alfejezetben. A betegnek az osztályról való elbocsátása után, a remisszió eléréséig történő további kezelése és gondozása ambuláns feladat, ami történhet az osztályhoz kapcsolódó szakambulancián, pszichiátriai gondozó intézetben, illetve a pszichiáter szakorvos javaslata alapján háziorvossal kooperálva, a háziorvosi rendelőben, magánrendelőben.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A pszichiátriai kezelésbe vétel során (különösen, ha ez a beteg akarata ellenére történik) a beteget és hozzátartozóit fel kell világosítani a betegség és a kezelés lényegéről, illetve a kezelés elmaradásának lehetséges következményeiről (a konkrét helyzet adta lehetőségeknek megfelelő mértékben). A (közvetlen) veszélyeztető magatartást mutató beteg akarata ellenére történő kezelésbe vételekor (az ún. „sürgősségi gyógykezelés” kapcsán) a hatályos jogi szabályozás (amit jelenleg elsősorban az „1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről” X. [a „Pszichiátriai betegek gyógykezelése és gondozása” című] fejezetében és a „60/2004. (VII. 6.) ESzCsM rendelet a pszichiátriai betegek intézeti felvételének és az ellátásuk során alkalmazható korlátozó intézkedések szabályairól” rendeletben találhatunk meg) szerint kell eljárni. A beteget, illetve (a tájékoztatás jogi feltételeit megtartva) hozzátartozóját a beteg jogairól, a 72 órán belül kötelezően megtartandó, a felvétel jogszerűségét vizsgáló ún. „Bírói szemle” tényéről, a szemle lefolytatásának részleteiről, továbbá a beteg jogi képviselő elérhetőségéről informálni kell. Amennyiben a beteg biztosan (vagy vélhetőleg) a legközelebbi hozzátartozói tudta nélkül kerül felvételre, akkor (márcsak a heteroanamnézis beszerzése miatt is) a felvétel tényét, a felvevő osztály illetékes orvosának megítélése szerint, természetesen a tájékoztatás jogi feltételeit megtartva, a hozzátartozóval közölni lehet.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Prof. Dr. Rihmer Zoltán, „Mi az a major depresszió?”

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

„A 32-tételes hipománia tünetlista (HCL-32)”

2.3. Táblázatok

Nincsenek.

2.4. Algoritmusok

Nincsenek.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A megfelelő szakmai ellátás indikátorai egyedi és statisztikai szinten ragadhatók meg.

Egyedi szinten a beteg állapotának javulását különböző pszichiátriai (objektív, tehát a vizsgáló által kitöltött) becslőskálákon, vagy a beteg által megválaszolt, szubjektív, ún. önkitaltató kérdőíveken szokás rögzíteni, de inkább csak a különböző klinikai kutatások és a gyógyszervizsgálatok során. A mindennapi klinikai gyakorlatban ezen módszerek (részben az időhiány miatt) nem alkalmasak az ellátás színvonalának objektíválására, azért sem, mert a beteg saját állapotának sommás értékelése (romlott, változatlan, kicsit javult, sokat javult, teljesen tünetmentes) önmagában a legautentikusabb vélemény. A depresszió miatti kórházi kezelés időtartama egyedi esetekben nem lehet megbízható indikátor, hiszen a betegek egy része kétségtelenül viszonylag rövid időn belül reagál a terápiára, illetve kerül remisszióba, míg mások (ugyanolyan szakszerű kezelés mellett) depressziós állapota csak a második vagy harmadik antidepresszív kúrára javul, illetve szűnik meg.

Statisztikailag megragadható (makro) szinten a terápiarezisztens depressziók aránya, az osztályról elbocsátott betegek adott időszak (pl. 1 év) alatt bekövetkező rehospitalizációs rátája, az osztályról való elbocsátás után hosszabb ideig (minimálisan 1 hónap) betegállományban lévők aránya, az osztályról való elbocsátás utáni 12 hónapban a hipománias/ mánias pólus-váltás aránya, a megváltozott munkaképességbe („leszállékolásra”) került betegek aránya, valamint adott időszakon belül a szuicid kísérletek és befejezett szuicídium gyakorisága jelenthetik a megfelelő indikátorokat. Ambulánsan kezdett terápia esetén a betegállományon és a szuicid eseményeken kívül objektív mutató lehet még a visszaesések és a megváltozott munkaképességük aránya, valamint az is, hogy az ambuláns kezelésbevételt

követően egy bizonyos időn belül (pl. 1 hónap) a betegek hány százalékát kellett (akár először, akár ismételten) kórházba utalni.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata érvényességének lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére a Pszichiátriai Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztő csoport minden tagját/a Tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/eket. A fejlesztő csoport vezetői folyamatosan követik az egészségügyi szakmai irányelv alapjául szolgáló külföldi szakmai irányelveket és releváns szakirodalmi forrásokat és ezek változása esetén a változásokat összegyűjtve a fejlesztő csoportnak prezentálja, amely konszenzus alapján eldönti, hogy szükséges-e bármilyen mértékű hivatalos változtatás kezdeményezése. A változtatás mértékéről a fejlesztő csoport konszenzus alapján dönt.

IX. IRODALOM

- [1] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- [2] Moller HJ, Bitter I, Bobes J, et al. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 114–28.
- [3] Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24–40.
- [4] Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018; 392: 2299–312.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision. (DSM-IV-TR). Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2000.
- [6] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2010.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. Washington, DC.: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [8] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3: 5–43.
- [9] Rihmer Z, Angst J. Mood disorders – Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (9th edition edition). Lippincott Williams and Wilkins, 2009; pp. 1645–53.
- [10] WHO. ICD-10; <https://icd.who.int/browse10/2016/en#F34.0>.
- [11] Tringer L. A hangulati élet zavarai (affektív kórképek). In: L. T. (ed.). A pszichiátria tankönyve ((negyedik, átdolgozott kiadás) edition). Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; pp.
- [12] Ballard ED, Henter, I.D., Zarate, C.A. The Classification of Depression: Embracing Phenotypic Heterogeneity in the Era of the RDoC. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA. (eds.) Neurobiology of Depression Road to Novel Therapeutics. Academic Press, London, 2019; pp.
- [13] Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010; 9: 155–61.
- [14] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 54060.
- [15] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 561–75.
- [16] Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 524–39.

- [17] Murray CJ, Lopez AD, World_Health_Organization., et al. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. Geneva: World Health Organization; 1996.
- [18] Institute_for_Health_Metrics_and_Evaluation_(IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME; 2018.
- [19] Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder: forlorn and overlooked? *Psychiatry* (Edgmont). 2009; 6: 46–51.
- [20] Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ, Sadock, V.A., Ruiz, P. (ed.). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- [21] Trixler M. Pszichiátriai genetika. In: Füredi J, Németh, A., Tariska, P. (ed.). *A pszichiátria magyar kézikönyve* (3. kiadás edition). Medicina, Budapest, 2003; pp. 63–72.
- [22] Wray N, Visscher P. Estimating trait heritability. *Nature Education*. 2008; 1: 29.
- [23] Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; 13: 537–51.
- [24] Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, et al. A hangulat és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil*. 2000; 141: 17–22.
- [25] Rihmer Z, Gonda X, Eory A, et al. A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében. *Psychiatr Hung*. 2012; 27: 224–32.
- [26] Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 1194–201.
- [27] Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord*. 2011; 13: 587–603.
- [28] Hoertel N, Le Strat Y, Limosin F, et al. Prevalence of subthreshold hypomania and impact on internal validity of RCTs for major depressive disorder: results from a national epidemiological sample. *PLoS One*. 2013; 8: e55448.
- [29] Rihmer Z, Gonda X, Rihmer A, et al. Antidepressívum-rezisztens depresszió és a bipoláris spektrum kapcsolata – diagnosztikai és terápiás szempontok. *Psychiatr Hung*. 2016; 31: 157–68.
- [30] Dome P, Gonda X, Rihmer Z. Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. *Neuropsychiatry*. 2012; 2: 429–41.
- [31] MacKinnon DF. Depressive Disorders: Major Depressive Disorder and Persistent Depressive Disorder. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. (eds.) *Psychiatry* (4th edition). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2015; pp.
- [32] Davis L, Uezato A, Newell JM, et al. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 14–8.
- [33] Gureje O. Dysthymia in a cross-cultural perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24: 67–71.
- [34] American_Psychiatric_Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1–26.
- [35] Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 132–6.
- [36] Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 5: 44–52.
- [37] Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord*. 2006; 94: 3–13.
- [38] Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20: 17–22.
- [39] Zisook S, Trivedi MH, Warden D, et al. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J Affect Disord*. 2009; 117: 63–73.
- [40] Reeves RR, Ladner ME. Antidepressant-induced suicidality: an update. *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16: 227–34.
- [41] Sato S, Yeh TL. Challenges in treating patients with major depressive disorder: the impact of biological and social factors. *CNS Drugs*. 2013; 27 Suppl 1: S5–10.
- [42] Fava M, Østergaard, S.D., Cassano, P. Mood Disorders: Depressive Disorders (Major Depressive Disorder). In: Stern TA FM, Wilens TE, Rosenbaum JF. (ed.). *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry* (2nd edition). Elsevier, London, 2016; pp.

- [43] Eleméry M, Döme P. A depresszió és a cardiovascularis betegségek komorbiditásáról. *Magyar Családorvosok Lapja*. 2017; 2017/4: 47–8.
- [44] Rihmer Z, Nemeth A. A depressziók kezelése és a hazai öngyilkossági halálozás kapcsolata – fókuszban a 2007-es egészségügyi reform hatása. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2014; 16: 195–204.
- [45] Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21: 166–76.
- [46] WHO. ICD-10; <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F32>.
- [47] WHO. ICD-10; <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F33>.
- [48] Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. *World J Biol Psychiatry*. 2018; 19: 330–48.
- [49] National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Depression in adults: recognition and management; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>. 2009.
- [50] Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015; 49: 1087–206.
- [51] Kruse JL, James ML, Guze BH. Medical Assessment and Laboratory Testing in Psychiatry. In: Sadock BJ SV, Ruiz P. (ed.). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition). Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2017; pp.
- [52] Döme P. Laboratóriumi és egyéb műszeres vizsgálatok indikációi a pszichiátriában. In: Füredi J, Németh A. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2015; pp. 169–84.
- [53] Avasthi A, Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. *Indian J Psychiatry*. 2018; 60: S341–S62.
- [54] Hobzova M, Prasko J, Vanek J, et al. Depression and obstructive sleep apnea. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38: 343–52.
- [55] Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016; 94: 355–60.
- [56] <https://www.pharminindex-online.hu>.
- [57] Egészségügyi szakmai irányelv – A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról. <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3388>.
- [58] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018; 20: 97–170.
- [59] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 1249–62.
- [60] Rihmer Z, Szekeres G, Döme P. Bipoláris betegségek és kapcsolódó zavarok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve* (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 256–65.
- [61] Szekeres G, Bai-Nagy K, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve* (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 266–75.
- [62] Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20: 180–95.
- [63] Stahl SM, Morrisette DA, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr*. 2017; 22: 203–19.
- [64] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018; 19: 2–58.
- [65] Pompili M, Vazquez GH, Forte A, et al. Pharmacologic Treatment of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am*. 2020; 43: 167–86.
- [66] Shim IH, Bahk WM, Woo YS, et al. Pharmacological Treatment of Major Depressive Episodes with Mixed Features: A Systematic Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16: 376–82.

- [67] Koirala P, Hu B, Altinay M, et al. Sub-threshold bipolar disorder in medication-free young subjects with major depression: Clinical characteristics and antidepressant treatment response. *J Psychiatr Res.* 2019; 110: 1–8.
- [68] Katzow JJ, Hsu DJ, Ghaemi SN. The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord.* 2003; 5: 436–42.
- [69] Goto S, Terao T, Hoaki N, et al. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: a supportive evidence for bipolar II/2 and IV. *J Affect Disord.* 2011; 129: 34–8.
- [70] Woo YS, Shim IH, Wang HR, et al. A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: a 5-year retrospective study. *J Affect Disord.* 2015; 174: 83–8.
- [71] Hede V, Favre S, Aubry JM, et al. Bipolar spectrum disorder: What evidence for pharmacological treatment? A systematic review. *Psychiatry Res.* 2019; 282: 112627.
- [72] Kinrys G, Gold AK, Pisano VD, et al. Tachyphylaxis in major depressive disorder: A review of the current state of research. *J Affect Disord.* 2019; 245: 488–97.
- [73] Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord.* 2005; 84: 251–7.
- [74] Woo YS, Chae JH, Jun TY, et al. The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2008; 12: 142–6.
- [75] Amsterdam JD, Shults J. Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode? *J Affect Disord.* 2009; 115: 234–40.
- [76] Rihmer Z, Dome P, Gonda X. Antidepressant response and subthreshold bipolarity in “unipolar” major depressive disorder: implications for practice and drug research. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33: 449–52.
- [77] Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005; 88: 217–33.
- [78] Rozsa S, Rihmer A, Ko N, et al. Az affektív temperamentum: A TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok. *Psychiatr Hung.* 2006; 21: 147–60.
- [79] Rogers D, Pies R. General Medical Drugs Associated with Depression Psychiatry (Edgmont). 2008; 5: 28–41.
- [80] Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5.
- [81] Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Neuropsychiatric Effects of Antimicrobial Agents. *Clin Drug Investig.* 2017; 37: 423–37.
- [82] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet.* 2005; 365: 1961–70.
- [83] Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med.* 2019; 380: 559–68.
- [84] Dome P, Tombor L, Lazary J, et al. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res Bull.* 2019; 146: 51–78.
- [85] Döme P, Tombor L, Lazáry J, et al. A nutricionális faktorok szerepe a major depresszió kiegészítő (adjuváns) kezelésében. *Psychiatr Hung.* 2019; 34: 249–65.
- [86] de Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disord.* 2010; 120: 221–5.
- [87] Rihmer Z, Gonda X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37: 2398–403.
- [88] Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust.* 2018; 208: 175–80.
- [89] Dome P, Faludi G. Az antidepresszívumhasználat gyakorlati szempontjai a várandósság és az anyatejes táplálás időszakában. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2018; 20: 26–34.
- [90] National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>. 2014.
- [91] Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016; 61: 576–87.
- [92] Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016; 202: 67–86.
- [93] Jacka FN, O’Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med.* 2017; 15: 23.
- [94] Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019; 24: 965–86.

- [95] Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci*. 2019; 22: 474–87.
- [96] Firth J, Marx W, Dash S, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2019; 81: 265–80.
- [97] Pagliaro LA, Pagliaro AM. Abuse potential of antidepressants. Does it exist? . *CNS Drugs*. 1995; 4: 247–52.
- [98] Tursi MF, Baes C, Camacho FR, et al. Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47: 1019–31.
- [99] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008; 22: 343–96.
- [100] Bauer M, Severus E, Kohler S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015; 16: 76–95.
- [101] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14: 334–85.
- [102] Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019; 19: 262.
- [103] Dunlop BW, LoParo D, Kinkead B, et al. Benefits of Sequentially Adding Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Adults With Nonremitting Depression. *Am J Psychiatry*. 2019; 176: 275–86.
- [104] van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2019; 49: 366–79.
- [105] Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry*. 2016; 33: 18–36.
- [106] Jarrett RB, Vittengl J. Unipolar depression in adults: Continuation and maintenance treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [107] Thase M, Connolly KR. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. In: Roy-Byrne PR. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [108] Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, et al. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three-group, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 401–10.
- [109] Huijbers MJ, Wentink C, Speckens AEM. Preventive cognitive therapy could be a viable and effective addition to antidepressant medication in preventing relapse or recurrence in major depressive disorder. *Evid Based Ment Health*. 2019; 22: e7.
- [110] Lord J, McLaren KD, Levy M. Unipolar depression in adults: Supportive psychotherapy. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [111] Rothe EM. Supportive Psychotherapy in Everyday Clinical Practice: It's Like Riding a Bicycle. *Psychiatric Times*. 2017.
- [112] Moshe I, Terhorst Y, Cuijpers P, et al. Three Decades of Internet- and Computer-Based Interventions for the Treatment of Depression: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc*. 2020; 9: e14860.
- [113] Van Daele T, Karekla M, Kassianos AP, et al. Recommendations for policy and practice of telepsychotherapy and e-mental health in Europe and beyond. *Journal of Psychotherapy Integration*. 2020; 30: 160–73.
- [114] Pszichiátria_Szakmai_Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Unipoláris depressziók.
- [115] Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 210: 211–21.
- [116] Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, et al. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. *J Psychiatr Res*. 1999; 33: 69–72.
- [117] Rihmer Z, Pestaloty P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczy E, Rihmer Z. (eds.) *Hangulatzavarok*. Medicina, Budapest, 2001; pp. 320–53.
- [118] Cunningham JEA, Stamp JA, Shapiro CM. Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. *Sleep Med*. 2019; 61: 6–18.

- [119] Winkler D, Spies M, Al-Resheg Y, et al. Usage of Therapeutic Sleep Deprivation: A Survey in Psychiatric Hospitals in Austria, Germany, and Switzerland. *Behav Sleep Med*. 2019; 17: 713–20.
- [120] Kurczewska E, Ferencztajn-Rochowiak E, Jasinska-Mikolajczyk A, et al. Augmentation of Pharmacotherapy by Sleep Deprivation with Sleep Phase Advance in Treatment-Resistant Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2019; 52: 186–92.
- [121] Geoffroy PA, Yeim S. Chronobiology and Treatment in Depression. In: Kim YK. (ed.). *Understanding Depression: Volume 2 Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment*. Springer Singapore, Singapore, 2018; pp. 123–41.
- [122] Molnar E, Gonda X, Rihmer Z, et al. [Etiopathology and therapy of seasonal affective disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2010; 12: 483–94.
- [123] Avery D. Seasonal affective disorder: Treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [124] Rihmer Z, Pestalitiy P. Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve (4 edition)*. Medicina, Budapest, 2009; pp. 487–500.
- [125] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 766–75; quiz 75.
- [126] Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 2009; 117 Suppl 1: S44–53.
- [127] Medda P, Perugi G, Zanella S, et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2009; 118: 55–9.
- [128] Elias A, Phutane VH, Clarke S, et al. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018; 52: 415–24.
- [129] Osler M, Rozing MP, Christensen GT, et al. Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 348–56.
- [130] Kellner C. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2018; pp.
- [131] Kellner C. Technique for performing electroconvulsive therapy (ECT) in adults. In: Roy-Byrne PP, Jones SB. (eds.) *UpToDate Waltham, MA*, 2018; pp.
- [132] Rowny SB, Lucas M. Brain Stimulation Methods. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- [133] Döme P, Faludi G, Eleméry M, et al. A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) használata a major depresszió kezelésében: elméleti és gyakorlati megfontolások. *Psychiatr Hung*. 2020; 35: 146–74.
- [134] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79.
- [135] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391: 1683–92.
- [136] Trevizol AP, Blumberger DM. An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106: 747–62.
- [137] Fukuda AM, Tirrell E, Gobin AP, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for depression relapse or recurrence: Naturalistic retreatment series outcomes. *Brain Stimul*. 2019; 12: 1328–9.
- [138] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131: 474–528.
- [139] Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Indications, efficacy, and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS). In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [140] Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Treatment with surgical approaches. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA, USA*, 2019; pp.
- [141] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 148–60.
- [142] Qu SS, Huang Y, Zhang ZJ, et al. A 6-week randomized controlled trial with 4-week follow-up of acupuncture combined with paroxetine in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013; 47: 726–32.
- [143] Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, et al. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010; 124: 9–21.
- [144] Smith CA, Armour M, Lee MS, et al. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3: CD004046.
- [145] Smith CA, Hay PP, Macpherson H. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD004046.

- [146] Quah-Smith I, Smith C, Crawford JD, et al. Laser acupuncture for depression: a randomised double blind controlled trial using low intensity laser intervention. *J Affect Disord.* 2013; 148: 179–87.
- [147] Li M, Niu J, Yan P, et al. The effectiveness and safety of acupuncture for depression: An overview of meta-analyses. *Complement Ther Med.* 2020; 50: 102202.
- [148] Armour M, Smith CA, Wang LQ, et al. Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019; 8.
- [149] Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry.* 2019; 9: 127.
- [150] Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2011; 16: 383–406.
- [151] Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, et al. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. *N Engl J Med.* 2019; 381: 903–11.
- [152] Rihmer Z, Makkos Z, Pestaloty P, et al. Antidepresszívumok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve (5. átdolgozott és bővített kiadás edition).* Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 488–501.
- [153] Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application.* 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013.
- [154] Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry.* 2019; 24: 952–64.
- [155] Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1–4.
- [156] Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22: 323–9.
- [157] Usala T, Clavenna A, Zuddas A, et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18: 62–73.
- [158] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 746–58.
- [159] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord.* 2009; 117 Suppl 1: S26–43.
- [160] Paykel ES. Residual symptoms and relapse in depression. *Medicographia.* 2009; 31: 157–63.
- [161] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018; 391: 1357–66.
- [162] Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama.* 2010; 303: 47–53.
- [163] Furukawa TA, Maruo K, Noma H, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018; 137: 450–8.
- [164] Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, et al. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6: 745–52.
- [165] Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 Suppl 8: 17–25.
- [166] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 1–45.
- [167] Bánki CM. A depressziók ambuláns farmakoterápiája. *Psychiat Hung.* 1996: 45–54.
- [168] Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60: 326–35.
- [169] Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry.* 2001; 178: 234–41.
- [170] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry.* 2002; 3: 69–86.

- [171] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 389–99.
- [172] Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22: 283–91.
- [173] Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 401–16.
- [174] Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol.* 2009; 24: 111–8.
- [175] Mazza MG, Rossetti A, Botti ER, et al. Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e10788.
- [176] Egészségügyi szakmai irányelv a pre-, peri- és posztinatális mentális zavarok baba-mama-papa egységében történő kezeléséről. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2485/fajlok/EEMI_szakmai_iranyelve_a_pre_peri.pdf.
- [177] Egészségügyi szakmai irányelv a gyermekkori hangulatzavarok diagnosztikájáról és ellátásáról. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3130/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_hangulatzavar.pdf.
- [178] Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord.* 2002; 4 Suppl 1: 21–5.
- [179] Rihmer Z. Antidepresszívumok, depresszió és öngyilkosság. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2013; 15: 157–64.
- [180] Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: Cd004851.
- [181] Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, et al. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 258 Suppl 3: 3–23.
- [182] Ajilore O, Rasenick MM. General Principles of Psychopharmacology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- [183] Parker G, Bassett D, Outhred T, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. *Bipolar Disord.* 2017; 19: 235–7.
- [184] Boyce P, Hopwood M, Morris G, et al. Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? *J Affect Disord.* 2020; 261: 160–3.
- [185] Rice F, Warne N. Pediatric Depression. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA. (eds.) *Neurobiology of Depression Road to Novel Therapeutics*. Academic Press, London, 2019; pp.
- [186] Moukaddam NJ, Hirschfeld RM. Intravenous antidepressants: a review. *Depress Anxiety.* 2004; 19: 1–9.
- [187] Vieta E, Florea I, Schmidt SN, et al. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019; 34: 153–60.
- [188] Rihmer Z, Pestality P. Unipoláris depressziók. Szakmai irányelvtervezet. In: Németh A. (ed.). *Pszichiátriai Útmutató*. Medition Kiadó, Budapest, 2010; pp. 55–79.
- [189] Nelson C. Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate* Waltham, MA, 2019; pp.
- [190] Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, et al. Diagnosis, Clinical Features, and Therapeutic Implications of Agitated Depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2020; 43: 47–57.
- [191] Nurnberger JI, Jr., Austin J, Berrettini WH, et al. What Should a Psychiatrist Know About Genetics? Review and Recommendations From the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatry.* 2018; 80.
- [192] Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 772–85.
- [193] Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol.* 2010; 24: 27–30.
- [194] Tadić A, Helmreich I, Mergl R, et al. Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. *J Affect Disord.* 2010; 120: 86–93.
- [195] Kim KH, Lee SM, Paik JW, et al. The effects of continuous antidepressant treatment during the first 6 months on relapse or recurrence of depression. *J Affect Disord.* 2011; 132: 121–9.

- [196] Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22 Suppl 3: S492–8.
- [197] Olgiati P, Serretti A, Souery D, et al. Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018; 227: 777–86.
- [198] de Vries YA, Roest AM, Bos EH, et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019; 214: 4–10.
- [199] Cusin C, Peyda S. Treatment-Resistant Depression. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) *The Massachusetts General Hospital Guide to Depression*. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 3–19.
- [200] Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6: 601–9.
- [201] Rink L, Braun C, Bschor T, et al. Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79.
- [202] Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21: 13–23.
- [203] Gitlin M. Unipolar depression in adults: Augmentation of antidepressants with thyroid hormone. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [204] Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, et al. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27: 423–41.
- [205] Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018; 25: 1069–85.
- [206] Nierenberg AA. Unipolar major depression in adults: Augmentation of antidepressants with stimulants and stimulant-like drugs. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [207] Earley WR, Guo H, Németh G, et al. Cariprazine Augmentation to Antidepressant Therapy in Major Depressive Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychopharmacol Bull*. 2018; 48: 62–80.
- [208] Fava M, Durgam S, Earley W, et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018; 33: 312–21.
- [209] Cooper H, Mishriky R, Reyad AA. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Management of Psychiatric Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychiatr Danub*. 2020; 32: 36–45.
- [210] Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2019; 88: 263–73.
- [211] Firth J, Teasdale SB, Allott K, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019; 18: 308–24.
- [212] Marx W, Lane M, Rocks T, et al. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019.
- [213] Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD, et al. Efficacy of a standardised saffron extract (affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2019; 33: 1415–27.
- [214] Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, et al. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83: 810–7.
- [215] Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 29–43.
- [216] Bschor T, Kern H, Henssler J, et al. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79.
- [217] Köhler-Forsberg O, Larsen ER, Buttenschøn HN, et al. Effect of antidepressant switching between nortriptyline and escitalopram after a failed first antidepressant treatment among patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2019; 215: 494–501.
- [218] Hirsch M, Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.

- [219] Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015; 5: 330–41.
- [220] Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016; 39: 76–83.
- [221] <https://www.pharminindex-online.hu/termekek/aurorix-150-mg-filmtableta-6493>.
- [222] Malas N, Plioplys S, Pao M. Depression in Medically Ill Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019; 28: 421–45.
- [223] Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2019; 53: 186–94.
- [224] Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24: 91–109.
- [225] Ramasubbu R, Beaulieu S, Taylor VH, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: diagnostic, assessment, and treatment principles. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24: 82–90.
- [226] Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, et al. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019; 20.
- [227] Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, et al. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24: 310–8.
- [228] Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17: 208–21.
- [229] Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom*. 2006; 75: 139–53.
- [230] Nguyen H, Pan A, Smollin C, et al. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44: 327–34.
- [231] Frye JR, Poggemiller AM, McGonagill PW, et al. Use of Cyproheptadine for the Treatment of Serotonin Syndrome: A Case Series. *J Clin Psychopharmacol*. 2020; 40: 95–9.
- [232] Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med*. 2018; 131: 7–8.
- [233] Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, et al. Association of Hyponatraemia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *CNS Drugs*. 2019; 33: 581–92.
- [234] Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, et al. The Use of Antidepressive Agents and Bone Mineral Density in Women: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15.
- [235] Kumar M, Jiloha RC, Kataria D, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on markers of bone loss. *Psychiatry Res*. 2019; 276: 39–44.
- [236] Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007; 13: 447–57.
- [237] Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20: 60–7.
- [238] Henssler J, Heinz A, Brandt L, et al. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 355–61.
- [239] Nelson JC. Tricyclics and Tetracyclics. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- [240] Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8: 254–67.
- [241] Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008; 30: 1206–27.
- [242] Emsley R, Ahokas A, Suarez A, et al. Efficacy of Tianeptine 25-50 mg in Elderly Patients With Recurrent Major Depressive Disorder: An 8-Week Placebo- and Escitalopram-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79.
- [243] Rihmer Z, Harmati L, Kecskés I. A kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata a depressziós és szorongásos kórképekkel. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina, Budapest, 2009; pp. 729–35.
- [244] Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108: 687–93.

- [245] Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, et al. Resource Document on QTc Prolongation and Psychotropic Medications: American Psychiatric Association; https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/resource_documents/Resource-Documents/Resource-Documents-2018-QTc-Prolongation-and-Psychotropic-Med.pdf; 2018.
- [246] Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013; 54: 1–13.
- [247] Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 36–47.
- [248] Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, et al. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016; 85: 270–88.
- [249] Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2013; 27: 732–9.
- [250] Alvano SA, Zieher LM. An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*. 2020; 19-20: 100042.
- [251] Ben Salem C, Fathallah N, Zayani H. Glaucoma. *Lancet*. 2018; 391: 739–40.
- [252] Wang HY, Tseng PT, Stubbs B, et al. The risk of glaucoma and serotonergic antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018; 241: 63–70.
- [253] Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21: 166–76.
- [254] Undurraga J, Sim K, Tondo L, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019; 33: 167–76.
- [255] Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 6: Cd001026.
- [256] Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1052–60.
- [257] Rothschild AJ. Unipolar major depression with psychotic features: Acute treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate* Waltham, MA, 2019; pp.
- [258] Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, et al. Effect of Continuing Olanzapine vs Placebo on Relapse Among Patients With Psychotic Depression in Remission: The STOP-PD II Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019; 322: 622–31.
- [259] Reutfofs J, Andersson TM, Tanskanen A, et al. Risk Factors for Suicide and Suicide Attempts Among Patients With Treatment-Resistant Depression: Nested Case-Control Study. *Arch Suicide Res*. 2019; 1–15.
- [260] Kautzky A, Dold M, Bartova L, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 139: 78–88.
- [261] Ijaz S, Davies P, Williams CJ, et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: Cd010558.
- [262] Cusin C. Ketamine as a Rapid Antidepressant. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) *The Massachusetts General Hospital Guide to Depression - New Treatment Insights and Options*. Springer Nature, Switzerland AG, 2019; pp. 139–45.
- [263] Kasper S, Cubała WJ, Fagiolini A, et al. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry*. 2020; 1–15.
- [264] Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73: 613–27.
- [265] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>.
- [266] Canady VA. FDA approves esketamine treatment for MDD, suicidal ideation. *Mental Health Weekly* 2020; 30: 6–7.
- [267] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_hu.pdf.
- [268] Swainson J, Thomas RK, Archer S, et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19: 899–911.
- [269] Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020.
- [270] Mahase E. NICE reconsiders esketamine for depression. *Bmj*. 2020; 370: m3479.

- [271] Mahase E. Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. *Bmj*. 2019; 367: l7069.
- [272] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>.
- [273] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>.
- [274] Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, et al. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020; 81.
- [275] Wajs E, Aluisio L, Holder R, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020; 81.
- [276] Zhang K, Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19: 83–92.
- [277] Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García-Mendoza AM, et al. Promises and concerns regarding the use of ketamine and esketamine in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 140: 182–3.
- [278] Thase M, Connolly KR. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2020; pp.
- [279] Schreiber J, Culpepper L. Suicidal ideation and behavior in adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2020; pp.
- [280] Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653–61.
- [281] Hobart M, Zhang P, Skuban A, et al. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39: 203–9.
- [282] Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998; 50: 97–108.
- [283] Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1247–53.
- [284] Gitlin M. Unipolar depression in adults: Treatment with lithium. In: *UpToDate*. (ed.). Waltham, MA, 2019; pp.
- [285] Egészségügyi szakmai irányelv – A felnőttkori öngyilkos magatartás felismeréséről, ellátásáról és megelőzéséről. <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3352>.
- [286] Benazzi F. How could antidepressants worsen unipolar depression? *Psychother Psychosom*. 2003; 72: 107–8; author reply 9.
- [287] Benazzi F. Suicidal ideation and depressive mixed states. *Psychother Psychosom*. 2005; 74: 61–2.
- [288] Haigh EAP, Bogucki OE, Sigmon ST, et al. Depression Among Older Adults: A 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018; 26: 107–22.
- [289] MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 588–603.
- [290] Espinoza RT, Unützer J. Diagnosis and management of late-life unipolar depression. In: Roy-Byrne PP, Scmader KE. (eds.) *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- [291] Kok RM, Reynolds CF, 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. *Jama*. 2017; 317: 2114–22.
- [292] Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019; 9: 188.
- [293] Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 102: 56–84.
- [294] Magierski R, Sobow T, Schwertner E, et al. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 1168.
- [295] Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 2019; 19: 50.
- [296] Lam RW, Ismail Z, MacQueen GM, et al. Response to Letter Regarding CANMAT Recommendations for the Pharmacological Treatment of Late-life Depression. *Can J Psychiatry*. 2017; 62: 353–4.
- [297] Tible OP, Riese F, Savaskan E, et al. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10: 297–309.
- [298] Askins Bailey T, Panjwani S. Atypical Antipsychotics in Late-Life and Treatment-Resistant Depression. *Consult Pharm*. 2018; 33: 83–8.

- [299] Weiss A, Hussain S, Ng B, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019; 53: 609–23.
- [300] Hermida AP, Glass OM, Shafi H, et al. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. 2018; 41: 341–53.
- [301] Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18: 40.
- [302] Melartin TK, Rytälä HJ, Leskelä US, et al. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 126–34.
- [303] Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *J Affect Disord*. 2005; 87: 43–55.
- [304] Van HL, Kool M. What we do, do not, and need to know about comorbid depression and personality disorders. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 776–8.
- [305] Pedrelli P, Bentley KH. Co-occurring MDD and Problematic Alcohol Use. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) *The Massachusetts General Hospital Guide to Depression*. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 21–30.
- [306] Young M. Treatment-Resistant Depression: The Importance of Identifying and Treating Co-occurring Personality Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2018; 41: 249–61.
- [307] Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018; 52: 1109–72.
- [308] Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24: 6–22.
- [309] DeVido JJ, Weiss RD. Treatment of the depressed alcoholic patient. *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14: 610–8.
- [310] Yoon G, Petrakis IL. Pharmacological and Psychological Treatments for Comorbid Alcohol Use Disorder and Depressive Disorder: a Review. *Current Addiction Reports*. 2018; 5: 312–22.
- [311] Lejoyeux M, Leher P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol*. 2011; 46: 61–7.
- [312] McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019; 40.
- [313] Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 69.
- [314] Chang TE, Boyden SD. Depression and Chronic Medical Illness: New Treatment Approaches. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) *The Massachusetts General Hospital Guide to Depression*. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 33–44.
- [315] McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubbu R, et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24: 163–9.
- [316] Bauduin S, van der Wee NJA, van der Werff SJA. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25: 285–9.
- [317] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016; 71: 26–34.
- [318] Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, et al. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 472–85.
- [319] Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1687–96.
- [320] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019; 50: 102–9.
- [321] Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1605–19.
- [322] Mulick A, Walker J, Puntis S, et al. Is improvement in comorbid major depression associated with longer survival in people with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMarT Oncology-2 and 3 trials. *J Psychosom Res*. 2019; 116: 106–12.
- [323] Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, et al. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017; 58: 725–33.

- [324] Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: Cd011006.
- [325] Frost JL, Rich RL, Jr., Robbins CW, et al. Depression Following Acute Coronary Syndrome Events: Screening and Treatment Guidelines from the AAFP. *Am Fam Physician.* 2019; 99: Online.
- [326] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016; 47: e98-e169.
- [327] Robinson DJ, Coons M, Haensel H, et al. Diabetes and Mental Health. *Can J Diabetes.* 2018; 42 Suppl 1: S130–s41.
- [328] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of Post-Stroke Depression. *Curr Treat Options Neurol.* 2019; 21: 31.
- [329] Li M, Kennedy EB, Byrne N, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract.* 2016; 12: 747–56.
- [330] Eijssvogels TMH, Maessen MFH. Exercise for Coronary Heart Disease Patients: Little Is Good, More Is Better, Vigorous Is Best. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1701–3.
- [331] Rihmer Z, Torzsa P. A depresszió és öngyilkossági rizikó szűrésének rövid módszere a háziorvosi gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle,* 2016; 21:584–589.
- [332] https://ifightdepression.com/hu/forrasok?file=files/cms/pdf/PHQ9_Hungarian.pdf
- [333] <https://ifightdepression.com/hu/egeszseguelyi-szakembereknek/haziorvosok/a-depresszio-szuresere>
- [334] Smithson S, Pignone MP. Screening Adults for Depression in Primary Care. *Med Clin North Am.* 2017; 101:807–821.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Pszichiátria Tagozata kezdeményezte. A szakmai irányelv megalkotásában a Pszichiátria Tagozat által kijelölt fejlesztőcsoport vett részt. A fejlesztők egymással telefonos, e-mailes és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélések tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, és azok tartalmának véglegesítése volt.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztéséhez a szakirodalmat a szerzők folyamatosan figyelték, gyűjtötték. A kereséshez az irányelvfejlesztő csoport a PubMed adatbázisban a „major depressive disorder” és a „unipolar depression” kulcsszavakat kombinálta a „guideline”; „treatment”; „diagnosis” és „protocol” kulcsszavakkal. A keresést az előző egészségügyi szakmai irányelv megjelenése és a jelen fejlesztés közötti időszakban publikált munkákra szűkítette. Az irányelvfejlesztő munkacsoport valamennyi tagja áttekintette a legfontosabb azonosított nemzetközi irányelveket, illetve a jelzett időszakban megjelent, a keresési feltételek alapján azonosított tanulmányokat. Ezt követően, a legfrissebb tudományos evidenciákra építve, szakértői konszenzus mentén született döntés minden ajánlásról és azok erősségéről.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Jelen egészségügyi szakmai irányelvben a CANMAT irányelvekben használt bizonyíték (evidencia) szinteket alkalmaztuk a bizonyítékok szintjének megállapításához.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv a fent (az V. 3. alfejezetben) felsorolt nemzetközi irányelvek és az egyéb releváns szakirodalmi adatok alapján készült originális termék. A szövegben az információ forrása minden esetben megjelölésre került. A felhasznált irányelvekben és egyéb szakirodalmi forrásokban található információk és ajánlások egységesítése a fejlesztőcsoporton belüli konszenzusos döntések végeredménye.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv az ellátásban érintett Szakmai Kollégium Tagozatok összegyűjtött javaslatainak és véleményének összegzésén alapul. A javasolt módosításokat a fejlesztő csoport áttekinti, véleményezi, majd az elfogadott módosítások beépítésre kerülnek, az elutasított módosításokat a csoport szakmai indoklással alátámasztja. A beillesztésről, ill. módosításról szóló döntést a fejlesztők egyhangúan hozzák meg.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Prof. Dr. Rihmer Zoltán

Mi az a major depresszió?

Az orvosi értelemben vett depresszió nem azonos a mindennapi életben gyakran tapasztalható elkeseredéssel vagy átmeneti rossz hangulattal. A depresszió orvosi értelemben vett betegség, amikor bizonyos tüneteknek meghatározott ideig kell fennállnia ahhoz, hogy a diagnózist megállapíthassuk.

A depresszió előfordulási gyakorisága

Megbízható felmérések szerint a felnőtt lakosság kb. 15 százaléka életében legalább egy súlyos (major) depressziót átesik, és minden adott évben a népesség 6-8 százaléka, illetve minden adott hónapban pedig 3-5 százaléka szenved major depresszióban. Ezen felmérések azt is kimutatták, hogy a depressziós betegek jelentős hányada (fele, kétharmada) nem fordul orvoshoz vagy pszichológushoz panaszával, mivel a betegek és a hozzátartozóik nem is gondolják, hogy gyógyítható állapotról, illetve betegségről van szó, és a panaszokat „csak” kifáradásnak, fásultságnak, illetve külső, negatív életeseményeknek tulajdonítják.

A nem kezelt major depresszió szövődményei

A kezeletlen depresszió veszélyes állapot, mivel ilyenkor jelentősen megnő az öngyilkosság rizikója, de nagyon gyakori a másodlagos alkoholizmus, illetve drogabúzus (függőség), a tartós munkaképtelenség (betegállomány), rokkantnyugdíjazás, illetve a munkahely elvesztése is. A kezeletlen depresszió (főleg, ha másodlagos alkohol, illetve drogprobléma is fennáll) gyakran vezet családi konfliktusokhoz, illetve a család széthullásához, váláshoz. Ezen események a beteg, illetve családtagjai számára is komoly pszichés megterhelést jelentenek, amelyek újabb depressziós epizódokat provokálhatnak. A befejezett öngyilkosságok 60-65 százalékát, nagyjából kétharmadát kezeletlen, depressziós személyek követik el, ugyanakkor klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a sikeresen kezelt depressziós betegek öngyilkossági rizikója rendkívül nagymértékben csökken.

A major depresszió tünettana

A depressziós beteg elveszti érdeklődését a külvilág iránt, nem érdekli munkája, családja, hobbija. Állandóan fáradtnak, gyengének érzi magát, napi aktivitása felére-harmadára csökken. Étvágytalan lesz, testsúlya csökken (néha fokozott étvágy észlelhető), rosszul alszik (néha túl sokat, de gyakrabban inkább keveset), reggelre nem piheni ki magát. Szexuális érdeklődése és teljesítőképessége is sokszor lecsökken, életét értelmetlennek érzi, önvádítások jelentkezhetnek és sokszor az öngyilkosság gondolatáig, illetve öngyilkossági kísérletig is eljut.

Ahhoz, hogy a major depresszió diagnózisát felállíthassuk, az alábbi 9 tünet közül legalább ötnek (ezen belül az első kettőből pedig legalább egynek) kell minimálisan két hétig fennállni:

1. Depressziós, szomorú hangulat,
2. Az érdeklődés és örömkészség jelentős csökkenése,
3. Jelentős testsúlycsökkenés vagy gyarapodás,
4. Csökkent vagy fokozott alvás,
5. Nyugtalanság vagy gátoltság,
6. Fáradtság, erőtlenység,
7. Értéktelenség érzése, önvádítások, bűntudat, esetleg depressziós téveszmék,
8. Csökkent gondolkodási, koncentrációs és döntési képességek,
9. Életuntagság, öngyilkossági gondolatok vagy kísérlet.

Depressziós férfiaknál az említett tünetek mellett (néha részben azok helyett) a következő tünetek is előfordulhatnak:

1. Alacsony stressztolerancia;
2. Fokozott hajlam agresszív viselkedésre;
3. Dühkitörések;
4. Másodlagos alkohol, illetve gyógyszerabúzus (függőség);
5. A hatóságokkal való összeütközés.

A major depresszió pszichológiai és biológiai háttere

A depresszió csak igen ritkán alakul ki autonóm módon (vagyis külső hatások nélkül), mivel az esetek döntő többségében a depressziót negatív életesemények (veszteségek, konfliktusok) provokálják, elsősorban az arra pszichológiailag és/vagy biológiailag hajlamos egyéneknél. A depresszió az esetek több, mint 50 százalékában családi halmozódást mutat: a depressziós betegek vérrokonai között a depresszió kb. háromszor-négyszer gyakoribb,

mint a népességben. A depresszióra való biológiai hajlamot igazolják azon vizsgálatok is, amelyek szerint egypetéjű ikerpárok mindkét tagjánál sokkal gyakrabban alakul ki depresszió, mint a kétpetéjű ikreknél és nem ikertestvéreknél. A depresszió kialakulásában a központi idegrendszer három ingerületátvivő anyagának (szerotonin, noradrenalin és dopamin) van kiemelkedően fontos szerepe. Major depresszióban az említett kémiai anyagok termelődése a központi idegrendszerben csökken, és a depresszió ellen ható gyógyszerek ezt az anyagcserezavart korrigálják. Fontos tudni, hogy a depresszió ellen ható gyógyszerek hatása csak a kezelés második hetének elteltével, gyakran csak a harmadik hét közepén jelentkezik, *így az első 1-2 hétben lényeges javulás még nem észlelhető.*

A depressziót gyakran kísérő szorongás és alvászavar miatt sokszor szorongásoldókkal, illetve altatókkal kell kiegészíteni a terápiát, elsősorban az első néhány hét során, amikor az antidepresszívum még nem hat.

A major depresszió kezelése

Ma már számos igen hatékony és kevés mellékhatással rendelkező antidepresszívum van forgalomban.

A gyógyszerek mellett a pszichoterápiáról is bebizonyosodott, hogy igen jó hatású a depresszió kezelésében, elsősorban akkor, ha a gyógyszeres kezelés kiegészítőjeként használjuk.

A korszerű antidepresszívumok mellékhatás-profilja sokkal előnyösebb, mint a régebbi (bár szintén hatékony) készítményeké, ezért a betegek együttműködése jobb és a hosszútávon is jól tolerálható voltuk miatt jól segítik a betegek tartós gyógyszeres kezelését.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Kor: év, Nem:

ENERGIA, AKTIVITÁS, HANGULAT

Hangulatingadozások olykor, mindenkinél előfordulnak. Egyszer az ember jókedvű, feldobott, míg máskor rosszkedvű, nyomott. Ezek az ingadozások mindenkinél máshogy jelennek meg. A kérdőív célja, hogy a hangulatingadozások során megjelenő feldobottság mértékét és jellemzőit vizsgálja.

1. Először is: **hogyan érzi Ön magát ma, megszokott állapotához képest?** (Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- ☐ sokkal rosszabbul, mint általában
☐ rosszabbul, mint általában
☐ kicsit rosszabbul, mint általában
☐ úgy, mint általában, nem jobban és nem rosszabbul
☐ egy kicsit jobban, mint általában
☐ jobban, mint általában
☐ sokkal jobban, mint általában

2. **Hogyan érzi magát általában másokhoz képest?**

Kérjük, hogy mai hangulatától függetlenül jelölje meg az Önre leginkább jellemző választ aszerint, hogy általában hogyan érzi magát másokhoz képest.

Másokhoz képest aktivitásom, energiám, hangulatom... (Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- ☐ mindig eléggé stabil és egyenletes
☐ általában jobb
☐ általában rosszabb
☐ a feldobott, illetve nyomott szakaszok váltakozása általában jellemző

3. **Kérjük, próbáljon visszaemlékezni egy olyan időszakra, amikor feldobott állapotban volt.**

Hogyan érezte magát? Kérjük minden kérdésre erre az időszakra vonatkozóan válaszoljon, mostani állapotától függetlenül.

Ebben az állapotban

	Igen	Nem
1. Kevesebb alvásra van szükségem.	☐	☐
2. Energikusabbnak és aktívabbnak érzem magam.	☐	☐
3. Nagyobb az önbizalmam, magabiztosabb vagyok.	☐	☐
4. Jobban élvezem a munkám.	☐	☐
5. Jobban keresem mások társaságát (többet telefonálok vagy szórakozom).	☐	☐
6. Szívesebben és gyakrabban utazom.	☐	☐
7. Gyorsabban vezetek, illetve vezetés közben több kockázatot vállalok.	☐	☐
8. Több / túl sok pénzt költök.	☐	☐
9. Több kockázatot vállalok a mindennapijaimban (munka / kapcsolódás).	☐	☐
10. Fizikailag aktívabb vagyok.	☐	☐
11. Több programot, elfoglaltságot, feladatot tervezek.	☐	☐
12. Több ötletem van / kreatívabb vagyok.	☐	☐
13. Kevésbé vagyok félénk vagy gátlásos.	☐	☐
14. Szívesebb és extravágánsabb a ruhám / sminkem.	☐	☐
15. Szívesebben és gyakrabban találkozom másokkal.	☐	☐
16. Jobban érdekel a sex és / vagy szexuális vágyam fokozott.	☐	☐
17. Többet flörtölök / szexuálisan aktívabb vagyok.	☐	☐
18. Többet beszélek.	☐	☐
19. Gyorsabban gondolkodom.	☐	☐
20. Többet viccelődöm.	☐	☐

	Igen	Nem
21. Könnyebben terelődik el a figyelmem, szórakozottabb vagyok.	☐	☐
22. Számos új dologba kezdek bele.	☐	☐
23. A gondolataim témáról témára cikáznak.	☐	☐
24. Gyorsabban / könnyebben csinálom a dolgaimat.	☐	☐
25. Türelmetlenebb vagyok / hamarabb leszek irritált.	☐	☐
26. Mások számára könnyen kimerítő / irritáló lehetek.	☐	☐
27. Többször bonyolodom vitába.	☐	☐
28. Jobb a kedvem / optimistább vagyok.	☐	☐
29. Több kávét iszom.	☐	☐
30. Többet dohányzom.	☐	☐
31. Több alkoholt fogyasztok.	☐	☐
32. Több szert szedek (nyugtatók, szorongásoldók, stimulánsok...).	☐	☐

4. A fentebbi kérdések, amelyek a feldobott időszakra vonatkoznak, milyen gyakran jellemzőek Önre...
(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

Néha ☐ Ha ez a válasza, akkor kérjük, válaszoljameg az 5-9 kérdéseket.
Legtöbbször, általában ☐ Ha ez a válasza, akkor csak az 5-6 kérdést válaszolja meg
Sose volt ilyen feldobott időszakom ☐ Ha ez a válasza, hagyja abba a kérdőív kitöltését.

5. A feldobott időszakok hatása életének különböző területeire

	pozitív és negatív	pozitív	negatív	nincs hatással
Családi élet:	☐	☐	☐	☐
Szociális élet:	☐	☐	☐	☐
Munka:	☐	☐	☐	☐
Szabadidő:	☐	☐	☐	☐

6. Más emberek reakciója és véleménye az Ön feldobott időszakairól:

Az Önhöz közel álló emberek hogyan reagálnak ezekre, illetve hogyan kommentálják az ilyen időszakokat?
(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

☐ pozitívan (bátorítóan és/vagy támogatóan)
☐ semlegesen
☐ negatívan (aggódva, mérgesen, irritáltan és/vagy kritikusan)
☐ pozitívan és negatívan egyaránt
☐ sehogyan sem

7. Átlagosan mennyi ideig tart Önnél egy feldobott periódus? (Kérjük csak EGY választ jelöljön)

☐ 1 napig vagy kevesebb ideig
☐ 2-3 napig
☐ 4-7 napig
☐ 1 hétnél hosszabb ideig
☐ 1 hónapnál hosszabb ideig
☐ nem tudom megítélni / nem tudom

8. Az elmúlt 12 hónapban volt ilyen feldobott időszaka?

☐ Igen ☐ Nem

9. Ha igen, kérjük becsülje meg, hogy az elmúlt 12 hónap során hány napon át volt ilyen feldobott állapotban:
Összesen körülbelül nap

Fordította: Dr. Rihmer Annamária, Dr. Seregi Krisztina, Dr. Gonda Xénia, Dr. Rihmer Zoltán

1.3. Táblázatok

Nem készült

1.4. Algoritmusok

Nem készült

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült

**Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve
a súlyos koponya/agysérültek ellátásáról, a koponyasérültek osztályozásáról**

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002049
Érvényesség időtartama: 2024. június 25.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Aneszteziológiai és intenzív terápia Tagozat

Prof. Dr. Gál János, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, sürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, társszerző

2. Idegsebészeti Tagozat

Dr. Fedorcsák Imre, idegsebész és a klinikai onkológia szakorvosa, elnök, társszerző

3. Oxyológia-sürgősségi orvostan, toxiológia, honvég és katasztrófa orvostan Tagozat

Dr. Varga Csaba, oxyológia és sürgősségi orvostan szakorvosa, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai

Dr. Vámos Zoltán, PhD, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző, kapcsolattartó

Prof. Dr. Büki András, Ds.C, idegsebészet szakorvosa, klinikai onkológia szakorvosa, társszerző

Dr. Ezer Erzsébet, PhD, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Kanizsai Péter, PhD, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, oxyológia és sürgősségi orvostan szakorvosa, társszerző

Dr. Burány Béla, oxyológia és sürgősségi orvostan szakorvosa, társszerző

Dr. Göbl Gábor, oxyológia és sürgősségi orvostan szakorvosa, honvéd- és katasztrófa orvostan szakorvosa, társszerző

Dr. Demeter Béla, PhD, idegsebészet szakorvosa, társszerző

Prof. Dr. Barzó Pál, Ds.C, idegsebészet és neurológia szakorvosa, társszerző

Dr. Tóth Péter, PhD, idegsebészet szakorvosa, társszerző

Dr. Horváth Péter, tudományos segédmunkatárs, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, házirosvostan szakorvosa, elnök, véleményező

2. Ápolási és szülésznő (szakdolgozói) Tagozat

Pap Szekeres Anita, diplomás ápoló, elnök, véleményező

3. Rehabilitáció, fizikális medicina és gyógyászati segédeszköz Tagozat

Dr. Dénes Zoltán, rehabilitációs szakorvos, elnök, véleményező

4. Radiológia Tagozat

Prof. Dr. Gődény Mária, radiológus, elnök, véleményező

5. Orvosi laboratórium

Prof. Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

6. Mozgásterápia, fizioterápia

Zaletnyik Zita gyógytornász, elnök, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.

Betegszervezetek, egyéb szervezetek, szakmai társaságok tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Különböző súlyosságú koponyasérülések osztályozása és diagnosztikája, súlyos koponya/agysérültek ellátása
Ellátási folyamat szakasza(i):	Különböző súlyosságú koponya- és agysérülést szenvedett betegek diagnosztikája, terápiája, követése
Érintett ellátottak köre	Baleseti koponya- és agysérültek
Érintett ellátók köre:	A koponya/agysérültek ellátásában résztvevő egészségügyi dolgozók és ellátó intézmények

A traumatológiai, illetve a sürgősségi osztályok/centrumok kompetenciaszintjeit minden esetben az adott kórház képességei határozzák meg. Ezekből adódóan a (koponya-) sérültek magyarországi kórházi ellátása terén jelenleg többféle modell is azonosítható, mely modellek két végpont közé tehetők: a (koponya-) sérültek egy részét baleseti sebészeti osztályokon/centrumokban, baleseti sebészek látják el, szükség szerint intenzív terápiás, idegsebészeti konzulensekkel kiegészülve. A (koponya-) sérültek másik részének ellátását sürgősségi osztályok/centrumok biztosítják, oxiológia-sürgősségi szakorvosok vezetésével, szükség szerint intenzív szakorvosokkal, baleseti sebészekkel, idegsebészekkel karöltve. E modelleket elméletileg összevetve, mindkét formának számos potenciális előnye, illetve hátránya is lehet, melyekkel a működtetőknek célszerű számot vetni.

Érintett ellátók köre

Szakterület:	0204 idegsebészet, 0900 neurológia, 1002 traumatológia, 1501 aneszteziológia 1502 intenzív betegellátás, 2206 súlyos agykárosodottak rehabilitációja, 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás, 5000 labordiagnosztika, 5108 CT-diagnosztika 5109 MRI-diagnosztika, 5700 fizioterápia-gyógytornász, 6200 mentés, betegszállítás, 6301 háziorvosi ellátás, 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás, 7305 szakápolás 6101 transzfúziológia és vérado szolgálat
---------------------	---

Progresszivitási szint: III. szint

Egyéb specifikáció: Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Koponya-/agysérülés: Az agytrauma során ébredő külső erők hatására létrejövő szerkezeti és/vagy működési károsodása, mely az alábbi klinikai jelek bármelyikének kialakulásával/rosszabbodásával jár: tudatzavar („loss of consciousness, LOC”), emlékezetkiesés (Post-traumás amnesia, PTA), megváltozott mentális állapot (kódós állapot, meglassult gondolkodás), idegrendszeri tünetek (bénulás, beszédzavar), agyi szerkezeti károsodás, az arany standard a komputer tomográfiás vizsgálat (CT-CTA).

Súlyos koponya-/agysérülés definíciója: A post-resuscitációs GCS érték 8 vagy az alatti.

A koponyasérülés súlyosságának meghatározása: A jelenleg érvényes szakmai definíciók alapján enyhe, közepesúlyos és súlyos agysérültekről beszélünk, ezek kritériumait az 1. táblázat foglalja össze. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a súlyosság szerinti beosztásnak főleg a közepesúlyos és enyhe agysérülések esetén kevés gyakorlati jelentősége (és tudományos megalapozottsága) van, ezért a sérültek aktuális osztályozását helyesebb a traumát követően várható intracranialis szövődmény (vérzés) valószínűsége alapján elvégezni

2. Rövidítések

ABCDE:	beteg légutait (A), légzését (B), keringését (C), neurológiai állapotát (D), és az egyéb tényezőket (E)
ATLS®:	Advanced Trauma Life Support®
ATMISTER:	Age, Time, Mechanism Injuries Signs, Treatment, Estimated time of arrival Requirements
AVPU:	Alert, Verbal, Pain, Unresponsive
AV-DO₂:	Bulbus juguli oximetriát
BIPAP:	Bilevel Positive Airway Pressure
BTF:	Brain Trauma Foundation
COPD:	Krónikus obstruktív légúti betegségnek
CPP:	Cerebrális perfúziós nyomás
CT:	Computed tomography
CTA:	Computed tomography angiography
CTE:	Krónikus traumás encephalopathia
CVP:	centrális vénás nyomás
EEG:	Elektroencefalográfia
EVD:	External ventricular drain
GCS:	Glasgow Coma Scala
GH:	Gonadotrop hormon
GOS- E:	Glasgow Outcome Scale – Extended
GMS:	Glasgow Motor Score
MABP:	artériás középnyomás
ICP:	intracranialis nyomás
INR:	International normalized ratio
ISBAR:	Identify, Situation, Background, Assessment, Recommendation
LMWH:	Alacsony molekulásúlyú heparin származékok
LOC:	Loss of consciousness – tudatzavar
MEP:	Transzkranialis mágneses ingerlés (motoros kiváltott válasz)
MILS:	Manuális in-line stabilizálás
MR:	Magnetic Resonance
MSTR:	Magyar Sürgősségi Triázs Rendszer
NB:	nota bene
NEXUS:	National Emergency X-Radiography Utilization Study
NOAC:	Új típusú orális antikoagulánsok
NSAID:	Nem szteroid gyulladáscsökkentők
OMSZ:	Országos Mentőszolgálat
PbrO₂:	Az agyszöveti partialis oxigénnyomásának meghatározása

PCC:	Protrombin komplex koncentrátum
PCI:	Primer coronaria intervenció
PDT:	Percutan dilatatio tracheostoma
PEEP:	Pozitív kilégzésvégi nyomás
PRx:	Pressure reactivity index
PTA:	Post-traumás amnesia (emlékezetkiesés)
PCT:	Procalcitonin
QUOLIBRI:	Quality of Life after Brain Injury
RCT/RKV:	Randomized Clinical Trial – Randomizált Klinikai Vizsgálat
ROTEM:	Rotációs Thromboelastometria
RSI:	Rapid Szekvenciális Intubáció
SAMPLE:	S-Szubjektív panaszok, A-Allergia /gyógyszerallergia/, M-Medikamentumok (gyógyszerek), P-Páciens kórtörténete, L-Legutolsó étkezés, E-Események
SIBICC:	Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference
SIMV:	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
SSEP:	Szomatoszenzoros kiváltott potenciál
TAG:	Trombocita Aggregometria
TIVA:	Teljes intravénás anesztézia

3. Bizonyítékok szintje

2016. szeptember 20-án került online közlésre többek között a „*Guidelines For the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition*” a „*Brain Trauma Foundation*” a Neurosurgery című lapban, ami kiegészítésre került a CRASH-3 kutatás eredményeivel, „Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial” (The Lancet, 2019). A „*Management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference*” – SIBICC – (Intensive Care Med, 2019), „*WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours*” (World Journal of Emergency Surgery, 2019), valamint az Országos Mentőszolgálat szakmai munkacsoportjai által elfogadott szabványos eljárásrendek eredményeivel és ajánlásaival. E munkák szolgáltatták a magyar interkollegiális/multidiszciplináris ellátási irányelvek összeállításának metodikai alapjait.

Az egyes tanulmányok minőségi elemzésének elvei valamint, a szerkesztők véleményegyeztetésének metodikája vonatkozásában a megfelelő irodalmi hivatkozásokra utalunk.

Röviden, a BTF irányelvek összeállítása a systematic review módszertannak megfelelően történt. A tanulmányok minősége alapján két reviewer első, második vagy harmadik osztályúnak minősítette a tanulmányokat.

I. szint

A legmagasabb és csak jó minőségű randomizált tanulmányokat tartalmaz.

II. szint

Közepes minőségű RKV-ék és jó minőségű cohort vagy case control tanulmányok foglaltatnak.

III. szint

A legalacsonyabb minőségű, alacsony kvalitású RKV-ék, közepes, vagy gyenge minőségű cohort tanulmányok vagy case control tanulmányok, esetsorozatok és más noncomparative tervezésű tanulmányok tartoztak.

Ha két reviewer nem értett egyet, a harmadik reviewer szava döntött a besorolásban [2].

A hazai ellátási irányelv összeállításánál további forrásokat is igénybe vettünk, melyek értelmezését konszenzus alapon végezte el a fejlesztő csoport. E források közül kiemelendő a koponya-/agysérültek hazai ellátási irányelveinek utolsó érvényes változata, illetve a szakma kiválóságainak kollektív tudása („expert opinion”) Ha egyes ajánlások között egy eljárásra vonatkozóan a besorolás szintjét illetően nézetkülönbség volt tapasztalható, az eljárás az alacsonyabb szintű rangsorolást kapta [2, 4].

4. Ajánlások rangsorolása

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján az ajánlásoknak III-as szintjét különböztettük meg. Az ajánlások besorolása alapján *EBIC guidelines for the management of severe head injury in adults* közlemény alapján történt.

I-es szint	magas minőségű bizonyítékokon alapul
Ila szint	közepes minőségű bizonyítékokon alapul
IIb és III-as szint	alacsony minőségű bizonyítékokon alapul
IV-es szint	szakértői szakmai konszenzus alapján

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozása során a Bizottság a legfrissebb tudományos bizonyítékokon alapuló nemzetközi ellátási irányelv adatainak áttekintése után az irányelv szerkezetét úgy alakította ki, hogy a BTF irányelvében nem érintett, ugyanakkor a Bizottság által elengedhetetlenül az irányelv részeként meghatározott területeket külön kiegészítésként, külön pontokban csatolta az irányelvhez, miközben ezeken a területeken az irányelvek előkészítésénél a tudományos bizonyíték mérlegelését és súlyozását a BTF elvei alapján végezte el.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Az agysérülés – a jelenleg elfogadott meghatározása szerint – külső erők hatására létrejövő szerkezeti és/vagy működési károsodás. Megnyilvánulhat tudatzavarban, emlékezetkiesésben, mentális állapotváltozásban (kódós állapot, meglassult gondolkodás), központi idegrendszeri tünetekben (bénulás, beszédzavar, epilepszia), valamint az agy szerkezeti károsodásában. Az érvényes szakmai meghatározások enyhe, középsúlyos, és súlyos agysérülteket különböztetnek meg (XI. melléklet 1. táblázat).

A súlyosság szerinti jelenleg elérhető beosztásnak – főleg a középsúlyos és enyhe agysérülések esetén – kevés gyakorlati jelentősége van. A sérültek aktuális osztályozását a traumát követően várható intracranialis vérzés kialakulásának valószínűsége alapján célszerűbb elvégezni [1–6,131]. A különböző súlyosságú koponya-, agysérülések magyarországi incidenciája csak hozzávetőlegesen ismert [154]. A nemzetközi adatok szerint 100 és 900/100 ezer lakos közötti kórházi megjelenés becsülhető, melynek mintegy 10–15%-a súlyos, és 10–30%-a – legalább kezdetben – középsúlyos kategóriába sorolható a klasszikus, Glasgow Coma Scale (GCS) szerinti meghatározás alapján [65–70]. Ahogy az ellátási irányelvek egészére vonatkozóan, úgy itt is fontos annak hangsúlyozása, hogy jelen irányelvtől, illetve ez alapján készült helyi protokolloktól való eltérés alapvetően a terápiás döntéshozó joga, ugyanakkor az irányelvtől eltérő magatartást írásban indokolni szükséges (például az ajánlott nyomáscsökkentő lépések átugrása vagy kihagyása) [1–4, 11, 22, 32, 43]. Hangsúlyozandó, hogy jelen ellátási gyakorlatban kiemелendő, hogy a véralvadási zavarok korai és szakszerű rendezésével a pozitív kimenetel jelentősen javítható.

Az epidemiológiai, illetve demográfiai adatok mellett kiemелendő, hogy a súlyos koponyasérültek idegsebészeti ellátásának költséghatékonysága – 1997-es WHO adatok szerint –, 24-szerese a mammográfiás emlőrákszűrés költséghatékonyságának, és több ezerszerese a malignus koponyaűri daganatok kezelése költséghatékonyságának.

Az 1997–2003 között Magyarországon kérdőívvél/kérdőbiztossal végzett felmérések eredménye alapján 100 000 lakosra körülbelül 2000 koponyasérülés jut, melynek legfeljebb negyede járt kórházi felvétellel. A súlyos koponyasérülés, vagy a kezelés során a súlyos koponyasérülés definíciójával jellemzett kategóriába kerülő sérültek száma 12–20/100 000 főre, kórházon belüli halálozása 54%-ra tehető. Morbiditási adatokkal a hazai felmérések mérsékelten szolgálnak, de az esetek követése alapján gyakorlatilag mind a rehabilitációs, mind a gondozási rendszerfejlesztésre szorul [58]. Arra vonatkozóan, hogy a rehabilitációs hálózat részben Európai uniós forrásokkal történő kiépítése és átalakítása a kimeneteli adatokat mennyiben javította, még nem rendelkezünk értékelhető információval [43]. Ezen probléma népegészségügyi jelentőségét jól mutatja, hogy a 45 év alatti életkorban a trauma okozta halálozás a vezető halálok, és a baleseti halálozáson belül a koponya-/agysérülések felelősek a halálozás 50–66%-áért [1–8]. Egy évtizede a súlyos koponyasérülés előfordulásának csúcsa nemzetközi adatok alapján még a 3–4. életévtizedre volt tehető, és hazai adatok szerint is az aktív munkaképes lakosságot érintette, elsősorban a 40–50 éveseket. Az elmúlt néhány évben számos publikáció kiemelte azonban, hogy az incidencia újabb csúcsa a 70–80 éves korosztályban jelenik meg leginkább. Míg a fiatalkori emelkedést elsősorban a közlekedési balesetek, szabadidős tevékenység során jelentkező balesetek okozzák, addig a második korfüggő görbepúp a polimorbid, javarészt elesés kapcsán sérült betegekhez köthető. Magyarországon a nemzetközi irodalomhoz viszonyítva jóval ritkább az áthatoló/nyílt koponyasérülés aránya, mely elsősorban a lött, szúrt sérülések útján keletkezhet. Jellemző a férfi dominancia, mely az életkor előrehaladtával csökken, a nyolcadik évtizedben pedig már – a jelentős nemi eltérést mutató várható élettartammal jól magyarázhatóan – megfordul [102, 103].

Genetikai háttér

A tárgyalt kórkép(-ek) kialakulásában genetikai tényezők csekély szereppel bírnak.

Az eddigi vizsgálatok az apolipoprotein E – az agyban a lipidtranszportért felelős, mikrotubulusok integritásának fenntartásában, neurális transzmisszióban szereplő fehérjét kódoló – gén polymorphysmusában a 4. számmal jelölt allélváltozat jelenlétét az Alzheimer-kór előfordulására hajlamosító faktorként tartják számon, s ez a génváltozat

koponyasérülésben a kedvezőtlen kimenetellel szignifikáns összefüggést mutat, bár a jelenség pontos neurobiológiai magyarázata nem ismert.

A koponyasérülésekre vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok során megállapítható, hogy a hazai betegpopuláció fokozottan terhelt mind légzőszervi, mind keringési, illetve anyagcsere-betegségekkel, és kiemelkedően magas az anticoagulált betegek aránya; mindezen tényezőket a másodlagos károsodások elkerülése érdekében különösen fontos hangsúlyozni.

2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, napi gyakorlatukhoz igyekszik az egészségügyi szakmai irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden koponyasérültet ellátó szervezet/szakember számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	002049
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv –
Nyomtatott verzió:	A súlyos koponya-/agysérültek ellátásáról,
Elektronikus elérhetőség:	a koponyasérültek osztályozásáról Egészségügyi Közlöny https://kollegium.aEEK.hu

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	Maas, A.I.R., Dearden, M., Teasdale, G.M. és mtsai (on behalf of the European Brain Injury Consortium) Szerző(k)
Tudományos szervezet:	EBIC
Cím:	EBIC guidelines for the management of severe head injury in adults
Megjelenés adatai:	Act a Neurochir. (Wien), 1997, 139, 286–294
Elérhetőség:	Act a Neurochir. (Wien)
Szerző(k):	Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisooson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J.
Tudományos szervezet:	Brain Trauma Foundation & American Association of Neurosurgical Societies
Cím:	<i>Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition.</i>
Megjelenés adatai:	Neurosurgery. 2016 Sep 20.
Elérhetőség:	https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf

Szerző(k):	Edoardo Picetti ¹ , Sandra Rossi, Fikri M. Abu-Zidan, Luca Ansaloni, Rocco Armonda, Gian Luca Baiocchi, Miklosh Bala, Zsolt J. Balogh, Maurizio Berardino, Walter L. Biffi, Pierre Bouzat, Andras Buki és mtsai
Tudományos szervezet:	World Society of Emergency Surgery (WSES)
Cím:	WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours
Megjelenés adatai:	World Journal of Emergency Surgery volume 14, Article number: 53 (2019)
Elérhetőség:	https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-019-0270-1
Szerző(k):	Andrew P. Cap és mtsai (CRASH-3 trial collaborators)
Cím:	Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial
Megjelenés adatai:	The Lancet, Volume 394, Issue 10210, 9–15 November 2019, Pages 1713–1723
Elérhetőség:	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619323128
Szerző(k):	Gregory W. J. Hawryluk, Sergio Aguilera, és mtsai
Cím:	A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)
Megjelenés adatai:	Intensive Care Medicine volume 45, pages 1783–1794 (2019)
Elérhetőség:	https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05805-9

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Ajánlás1

A nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján országosan valamennyi régiónak szervezett neurotrauma-ellátó rendszerrel kell rendelkeznie [1–8]. (IIa)

A szervezett traumaellátás bevezetésével a nagy erejű sérülést szenvedett betegek letalitása jelentősen csökkenthető. A neurotraumatológiai esetek idegsebész bevonásával történő kezelése, beleértve a kezelési rendszer megtervezését és a traumaellátó rendszer tervezését, a kimenetelt bizonyítottan javítja [4, 6, 9]. Az ellátásszervezés része a tudományos bizonyítékokon alapuló ellátási irányelvek közzététele és betartása is.

A szervezett traumaellátó rendszeren belül az idegsebészek feladata a kezdeményezés, tervezés is, amelynek a prehospitális ellátásra, a trauma centrummal rendelkező sürgősségi betegfogadó helyre történő közvetlen szállításra, a triage-on át, a megfelelő ügyeleti rendszer fenntartására, a minőségbiztosítási feladatok teljesítésére, valamint a korszerű traumaellátással kapcsolatos képzési feladatokra is ki kell terjednie.

Ajánlás2

A koponya-/agysérülteket ellátó intézményeknek szervezett idegsebészeti, és idegsebészeti ellátásra is alkalmas intenzív terápiás – osztályos háttérrel kell rendelkezniük. Ez magában foglalja az 1 órán belül elérhető idegsebészeti szolgálatot, a folyamatosan rendelkezésre álló műtői, intenzív terápiás, és a neurotraumatológiai betegek ellátásához szükséges konvencionális és nem konvencionális laboratóriumi háttérrel, valamint 24/168 hozzáférhetőségű CT-vizsgálati lehetőséget [1, 2, 9, 10]. (IIb)

Ajánlás3

Azon ellátóhelyeken, ahol az idegsebész 45 percen belül nem elérhető, az idegsebészeti vizsgálatok és az azonnali sürgősségi beavatkozások (pl. sürgősségi furatlyukat felhelyezés) elindítására képes sebésznek kell jelen lenni [1, 9, 10]. (IIb)

Ajánlás4

Ilyen feltételeknek meg nem felelő intézménybe csak vis major helyzetben lehet GCS 13 alatti sérültet szállítani [1, 10, 11, 15]. (IIb)

A koponyasérüléssel kapcsolatos morbiditás és letalitás túlnyomó része a sérültek legsúlyosabb 5%-ából kerül ki [1, 4, 7, 11].

Ajánlás5

Az elkerülhető halálozással fenyegetett sérültek azonosításához megfelelő prehospitális előrejelzés (lásd ISBAR), szállítási elvek és betegosztályozási rendszer alkalmazása is szükséges [124–128, 160–163]. (I)

A sürgősségi gyakorlatban az ellátók közötti sikeres és hatékony kommunikáció érdekében az ISBAR (Identify – Situation – Background – Assessment – Recommendation), azaz „Azonosítás – Helyzet – Háttér – Értékelés – Javaslat” rendszer használata terjedt el. Gyakran hivatkozott az ATMISTER (Age – Time – Mechanism – Injuries – Signs – Treatment – Estimated time of arrival – Requirements), azaz „Életkor – Idő – Mechanizmus – Sérülések, tünetek – Vitális paraméterek – Terápia, ellátás – Várható érkezés időpontja – A beteg/sérült azonnali szükségletei” betűszó használata, amely az átadandó információ részleteit segít felidézni.

Az ISBAR rendszer használata megteremti a pontos információcsere feltételeit, a lényegi információkat tömören, a fogadó fél számára is áttekinthető, szabványos szerkezetbe rendezi. Az ily módon történő strukturált előrejelzés hozzájárul a betegátadás és az elsődleges kórházi ellátás időhatékonyságához, megfelelő időt teremtve az előkészületekre (pl. betegellátó-team, sokktalanító, endovaszkuláris-labor, bed-side ultrahang, CT, vér-, és alvadási faktordepo, műtő) ezzel minimalizálva az információvesztést [124–128, 160–163].

Ajánlás6

A mentőszolgálat a súlyos koponyasérültek szakszerű, gyors és adekvát ellátását a megfelelő progresszivitási szintre történő transzporttal jelentősen befolyásolja. Ezek ismeretében, a rendelkezésre álló adatok alapján, a súlyos koponyasérültek prehospitális ellátását és intézetbe szállítását a hazai gyakorlatban célszerűbb mentő(szak)orvosi, annak hiányában mentőtiszt kompetenciaszinten biztosítani, és a transzportot – ha indokolt, illetve a körülmények engedik – légi úton, közvetlenül a centrumba szállítással megvalósítani [122–125]. (I)

SÚLYOS KOPONYA-, ÉS AGYSÉRÜLT BETEGEK PREHOSPITÁLIS ELLÁTÁSA

A súlyos koponyasérültek kórházi (definitív) ellátását és sikeres rehabilitációját a szakszerű prehospitális ellátás és a sérülésnek megfelelő egészségügyi ellátási szintre történő mielőbbi szállítás határozza meg. A mentés során – a kórházi ellátással összevetve – korlátozottabb diagnosztikus, illetve terápiás eszköztárak okán, a tévedési lehetőségek aránya is nagyobb. A korszerű mentési rendszerek az eredményesség, hatékonyság, illetve a beteg- és ellátói biztonság növelése érdekében, a prehospitális ellátók számára megfelelő eljárásrendeket írnak elő, amelyek nemcsak a helyszíni tevékenység általános alapelveit taglalják, de a stabil vagy kritikus állapotú betegek vizsgálatának és ellátásának egyes lépéseit, valamint a megfelelő betegút megválasztásának és megvalósításának elveit is rögzítik. Hangsúlyozandó a differenciál diagnosztika fontossága is. Ha idővesztés nem okoz, tisztázandó, hogy az agyat ért sérülés hátterében primer keringészavar, hypoxia, vagy metabolikus ok állhatott-e fent (a betegek gyakran cardialis roszullét, tüdőembólia, agyi keringészavar, epilepsziás roszullét, subarachnoideális vérzés, hypo- vagy hyperglykaemias eredetű roszullét kapcsán sérülnek meg).

Ajánlás7

A prehospitális ellátás lényeges – bár eshetőleges – eleme az elsősegélynyújtás. Képzett elsősegélynyújtó tájékozódó vizsgálatot (AVPU, ABCDE), és adott esetben a beteg további sorsát meghatározó egyszerű beavatkozásokat (vérzéscsillapítás, légútbiztosítás) végezhet. Elsősegélynyújtást nem tanult személy a mentőhívás során a mentésirányítótól kaphat a beteg állapotának megítélésére és egyszerűbb beavatkozásokra útmutatást [130, 141–144]. (Ia)

A koponyasérülteknél végzendő elsősegélynyújtás egyik kritikus eleme a légútbiztosítás: eszméletlenség miatt gyakran szükséges, ugyanakkor laikus szinten a lehetőségek igen korlátozottak. Mélyen eszméletlen, ismételtlen hányó vagy felső légutaiból folyamatosan vérző beteg hathatós légútbiztosításának a szaksegítség megérkezéséig egyetlen lehetősége a stabil oldalfekvés lehet. Laikus segélynyújtótól – előzetes képzés hiányában – nem várható el annak mérlegelése, hogy aktuálisan a légúti elzáródás veszélye a nagyobb, vagy az esetleges nyakigerincsérülés akaratlan súlyosbítása; így az ellentmondás legtöbbször feloldhatatlan marad (lásd alább is).

Ajánlás8

Ha az ellátók biztonsága és a körülmények megengedik, a kimentés/műszaki mentés előtt, illetve alatt a vitális fontosságú beavatkozásokat meg kell tenni, illetve fenn kell tartani (lehetőség szerinti vérzéscsillapítás, légútbiztosítás, lélegeztetés, gerincrögzítés) [130, 141–144]. (Ia)

Szükséges eszközök, védőfelszerelések, mentőerők

Ajánlás9

Minden mentőellátás előtt meg kell győződnünk az előírt védőeszközöink, illetve a mentéstechnikai és ellátási eszközpark meglétéről és működőképességéről, valamint arról is, hogy a helyszínen rendelkezésre álló mentőerőink maradéktalanul elégségesek-e az adott mentési feladat ellátásához [124, 130, 141–144]. (Ia)

Ellenkező esetben a még hiányzó erőforrások (pl. további mentőegységek, műszaki mentés, vegyi/biológiai/sugárvédelem, fegyveres erők stb.) mielőbbi riasztása alapvető fontosságú – a kimenetel szempontjából is [124].

A helyszíni sérültellátás körülményei

A kórkép jellege folytán érdemi autoanamnéziszre általában nincs lehetőség, ugyanakkor a prehospitális adatok (pl. a baleseti mechanizmus) felbecsülhetetlen információt szolgáltatnak a sérülés potenciális súlyosságáról, valamint az esetleges társsérülésekről.

Ajánlás10

A helyszíni tevékenység során kiemelt fontosságú a sérüléshez vezető kórfolyamat, vagyis a baleseti mechanizmus feltárása [124–126]. (I)

Ajánlás11

Az esetleges idegenkezűségről, a rendőrség előtt ismeretlen személyi sérüléssel közlekedési balesetről, intoxikációról, bármely kriminális körülmény fennállásáról – ismeretlen körülmények, családon belüli erőszak során szerzett sérülés lehetősége – az illetékes hatóságot értesíteni szükséges [6, 24–26, 124–126]. (I)

A helyszíni sérültvizsgálat

Ajánlás12

A magyarországi mentési rendszer szabványos eljárásrendjei részletesen taglalják a szisztematikus, ún. c₁c₂ABCDE sorrendű betegvizsgálatot, amivel a különböző időfaktorú és súlyosságú kórképek azonosíthatóak [130, 141–144]. (Ia)

E módszer során a komprimálható vérzések ellátását (c₁), valamint a cervicalis gerinc-védelmének biztosítását (c₂) követően – illetve, optimális esetben e feladatok delegálásával, és elvégzésükkel párhuzamosan – lépcsőről lépésre vizsgálandók a beteg légútjai (A), légzése (B), keringést (C), neurológiai állapota (D), és az egyéb tényezők (E). Az A, B és C lépések során – a vizsgálatot átmenetileg megszakítva – azonnali beavatkozások kényszerülhetünk (pl. légútbiztosításra), így a vizsgálat és ellátás általában szokásos, szigorúan következetes elkülönítése nem lehetséges, de nem is cél.

Ajánlás13

A feltárt helyzet alapján ABCD stabil-, ABCD instabil-, illetve reszuscitatív állapotok különíthetők el [12, 13, 14]. (I)

Ajánlás14

A súlyos sérülésre utaló baleseti mechanizmus alapján még az ABCD stabil állapot is potenciálisan instabillnak tekintendő, és további kórházi megfigyelést igényel [14, 15, 21, 22, 23, 34, 122–128]. (I)

Ajánlás15

Az ABCD vizsgálat során szerzett heteroanamnesztikus adatok különös jelentőséggel bírnak, így ezeket – amennyire lehetséges – a prehospitális ellátás során rögzíteni kell, és a beteget felvevő intézményben át kell adni. Ezek tisztázásakor a SAMPLE mozaikszó alapján követendő (S – Szubjektív panaszok, A – Allergia /gyógyszerallergia/, M – Medikamentumok (gyógyszerek) P – Páciens kórtörténete, L – Legutolsó étkezés, E – Események / Mi történt?). Ezen adatok ismerete a kimenetelt javítja [14, 25, 124, 155–160]. (I)

Ajánlás16

A koponya/agysérültek ABCDE vizsgálatának "D" pontjánál alapvető jelentőségű a Glasgow Coma Skála (GCS) prehospitális dokumentálása, melynek különösen a motoros komponense (GMS) szignifikáns és megbízható indikátora a koponya-, és agyrészek súlyosságának [1, 23, 30–32, 124]. (I)

A GCS vizsgálat 15 percenként ismétlendő, és rögzítendő, ha az értéke idővel javulást vagy romlást mutat. A 90 Hgmm feletti systolés vérnyomásérték és 90 % feletti SpO₂ értéke esetén (nem krónikus légzőszervi beteg pl. COPD, restriktív tüdőbetegség) a kétoldali motoros funkciók vizsgálatánál a jobb teljesítményt nyújtó oldal pontozandó.

Ajánlás17

A prehospitálisan 3-tól 5-ig terjedő GCS-érték legalább 70%-os pozitív prediktív erővel utal a rossz kimenetelre [21]. (I)

A koponyasérült betegek GCS vizsgálata során a motoros válasz értékelése a legfontosabb; amennyiben a beteg képtelen az utasításokat teljesítésére, úgy frontális (frontobasalis) törésre utaló jel hiányában a supraorbitális trigeminus kilépési pontban fájdalmas stimulusok alkalmazhatóak (NB: a körömágynyomásra, illetve az elülső hónaljvonalban gyakorolt fájdalmas ingerre kapott negatív válasz esetében a gerincvelői harántlaesio lehetősége is felmerül). A fizikális vizsgálat során minden esetben a pupillák állapota dokumentálandó. ABC stabil állapotban, a két pupilla közötti asszimetriának az 1 mm-es vagy annál nagyobb különbséget értjük. Ha közvetlen, erős fényre 1 mm-nél kisebb a válaszreakció, úgy a „nem reagáló pupillák” statusz rögzítendő. Bár a rendelkezésre álló tudományos adatok alapján nem állapítható meg a helyszíni pupillavizsgálatok diagnosztikus és prognosztikai értéke, ugyanakkor az anisocoria vagy a kétoldalt tartósan tág, nem reaktív pupilla – comatosus betegnél – feltétlenül rossz prognosztikai jelként értékelendő. Az egyéb okkal (pl. intoxikációval, hypoglycaemiával) nem magyarázható, tág, areaktív, vagy tűszúrásnyi pupillák agytörzsi károsodásra utalhatnak. Fontos az orbita- (n. opticus) sérülés, vagy annak lehetőségének rögzítése is. Az észlelt paraméterek és azok esetleges időbeli változásának dokumentációja alapvető. Noha nem része a rutinszerű prehospitális vizsgálatnak, a szofisztikált neurológiai vizsgálatban is jártas ellátó a dermatomák, gerincvelői szegmentumok területéről kiváltott fájdalmas ingerekkel, motoros válasszal, a reflexek vizsgálatával képes alátámasztani vagy kizárni a koponyasérüléshez társult gerincvelő-károsodás lehetőségét [1, 23, 30–32, 124]. Az ABCD vizsgálati sor "D"-pontjánál ellenőrizendő, és szükség szerint korrigálandó a beteg vércukorszintje is, lehetőség szerint normoglycaemiára, vagy tolerabilis (< 10 mmol/l) hyperglycaemiára törekedve.

A koponyasérültek helyszíni ellátásának sajátosságai

A fekvő, nem nyilvánvalóan eszméletlen sérült lehetőleg szemből közelítendő meg, a beteg spontán, önkéntelen fejfordítását elkerülve. Az első lépések egyikeként általában szükséges a fej-nyak manuális inline stabilizálására (MILS).

Ajánlás18

A fej-nyak inline stabilizálásától (manuális és/vagy eszközös rögzítés) csak a NEXUS kritériumok kötelezően megválaszolandó kérdésekre adott, egyértelműen nemleges válaszok esetén tekinthető el 65 életévnél fiatalabb sérülteknél [144, 164]. (I)

A NEXUS (National Emergency X-Radiography Utilization Study) kritériumok az alábbi kérdéskörök pontosítását várja:

1. Van-e nyaki fájdalom és/vagy középvonali nyaki nyomásérzékenység, deformitás?
2. Intoxikáció felmerül-e?
3. A sérültnek csökkent-e a tudatállapota (GCS<15)?
4. Van-e friss neurológiai eltérés?
5. Van-e nagy fájdalommal járó egyéb, figyelemelterelő (pl. hosszú csövescsont-) sérülés?
6. Nyak-, illetve gerincvelő közeli áthatoló sérülés?

Az első lépés a mechanizmus értékelése, mely egyes eseteiben sem tekinthetünk el a rögzítéstől. Amennyiben a fenti kérdések mindegyikére NEM a válasz, a sérült a fej óvatos elforgatására és előre-hátra-mozgatására kérhető fel. Ha a nyak továbbra is panaszmentes, a fej rögzítésétől el lehet tekinteni. Ha a mozgásokra bármilyen nyaki fájdalom

jelentkezik, a fej és nyaki gerinc rögzítése kötelező [144, 164]. A két "c-feladatot" követően a légút-védelemre (A) és a kielégítő oxigenizációra (B) fókuszálunk (1. ábra).

A kritikus állapotú beteg ABCDE vizsgálatának kiegészítése súlyos sérülés gyanúja esetén, a ruházat – minimális alsóruházat kivételével – eltávolítandó (cave: lehűlés), jelentős külső vérzés azonnal – még az ABCDE vizsgálat előtt – direkt nyomással csillapítandó.

A betegvizsgálat (azaz A, B és C lépések menete) csak légúti elzáródás, elégtelen légzés, és keringés miatt szakítható meg. Ilyenkor a vizsgálat és a megfelelő beavatkozás szinte egyidőben történik. Az „A” vizsgálat során párhuzamosan szükségessé válhat a manuális/észközös légútbiztosítás.

Ajánlás 19

A részlegesen/teljesen elzáródott légút-felszabadításhoz, nyaki gerincsérülés-gyanúnál, MILS mellett az áll kiemelése a fej hátrahajtása nélkül végzendő (merev nyakrögzítő gallér csak az ellátás későbbi szakaszában helyezendő fel, a légutak szabaddá tétele előtt idővesztés) [143, 144]. (I)

A vérző arckoponya-sérülés esetén szükségessé válhat a garatüreg azonnali és akár folyamatos szívása. A legelső leszíváshoz durva leszívás javasolt, és a puhaleszívó katéter csak a folyamatos szíváshoz javasolt nasopharyngealis tubuson keresztül. Amennyiben ez sikertelen, javasolt a sérült oldalra fektetése és e helyzetben tartása (észközös légútbiztosításig).

Ajánlás20

Az eszméletlen beteg stabil oldalfekvő helyzetbe hozása, ha eszközös légútbiztosítás kivitelezhetetlen, amennyiben a nyakigerinc-sérülés valószínűtlen, vagy ettől függetlenül a légutak gyakran ismétlődő hányás vagy folyamatos vérzés miatt súlyosan veszélyeztetettek [144, 152]. (IV)

A további vizsgálat során többparaméteres monitorizálás (vérnyomás, szaturáció, [nem-invazív] kilégzési végi széndioxid és EKG) alapján párhuzamosan szükségessé válhat az adekvát oxigén terápia, lélegeztetés, vénabiztosítás a korai gyógyszeres/folyadék terápia megkezdése.

Oxigénterápia, légútbiztosítás, gépi lélegeztetés, szedáció

Oxigénterápia – akár átmeneti – alkalmazása során elengedhetetlen a vitális paraméterek, köztük az oxigénszaturáció (SpO₂) folyamatos monitorizálása a beteg átadásáig

Ajánlás21

Minden vitálisan kritikus, ABCD instabil állapotú betegellátásakor (függetlenül az alapbetegségétől) kezdetben – tehát már az első állapotfelmérés alatt – 100%-os belégzési oxigén koncentráció (FiO₂: 1.0) alkalmazandó [77, 143, 144, 152]. (III)

Ez a kezdeti fázis kiterjedhet az első állapotfelmérésre, vagy akár a teljes prehospitális szakra is. A hypoxia (SpO₂ <90%) kimenetelt rontó hatása régóta bizonyított, és az oxigenizáció optimális mértéke nem pontosított. Jelen ismeretek szerint a hiperoxia rontani látszik a kimenetelt, az oxigénszaturáció maximális biztonságos értéke ismeretlen, a 90% alatti oxigénszaturációt nem ajánlott [150, 151, 152].

Ajánlás22

A fenyegetett/elzárt légút, illetve az alacsony GCS (≤8) érték az emeltszintű légútbiztosítás szükségességét veti fel. A hazai prehospitális gyakorlatban elterjedt alap-, illetve emeltszintű légútbiztosítási eljárásokat (a Rapid Szekvenciális Intubáció /RSI/ módszerét) megfelelő szakmai eljárásrendek tartalmazzák. [4, 27–29, 128, 152]. (IIa)

Az RSI szerint végzett narkózis-indukció során narkotikumot, illetve izomrelaxáns is alkalmazunk. Ezen eljárással akár egy órán át is teljes test-paralízist idézünk elő, így a motoros válasz a narkózist követően nem értékelhető. Ezen okból javasolt a GCS, ezen belül a GMS kezdeti értékének rögzítése, amely nélkülözhetetlen fontosságú a kimenetel értékelhetőségének szempontjából [4, 27–29, 128, 152]. Tekintettel arra, hogy a hypoxia (SpO₂ <90 %), illetve a hypotensio önmagában, és már rövid ideig fennállva is rontja a súlyos koponyasérültek életkilátásait, ennek megelőzése a pre- és intrahospitális ellátás során is alapvető („Definitive Airway Sans Hypoxia/Hypotension on First Attempt” – DASH-1a). Az endotracheálisan intubált beteg narkózis-fenntartásának és lélegeztetésének fontossága megkérdőjelezhetetlen [128, 129, 130]. A lélegeztetésre a szükség esetén spontán légvételt engedő és azt támogató BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), ennek hiányában az SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) lélegeztetési módok alkalmazása javasolt, ugyanakkor tanulmányok nem találnak különbséget a nyomás- és térfogatvezérelt módok között a korai ellátásban. Asehnouné és munkatársai eredményei szerint az euvoemiás betegekben az alacsony légzési térfogat (6-8 ml/ttkg) és PEEP (>5 vízcmm) a CPP-t csak csekély mértékben befolyásolja, ugyanakkor pozitív következményekkel is járhat az agyszövet oxigénellátására [162]. A cél a parciális oxigénszaturációt (SpO₂)

92–96 % között értéken tartani. A mechanikus ventiláció a 35–40 Hgmm között kilégzésvégi széndioxid értéknél kielégítő. Preventív hyperventillatio a prehospitális időszakban, és/vagy a koponyaűri nyomás monitorozása nélküli esetekben, kizárólag beékelődési jelek (lásd később) esetén ajánlott 30–35 Hgmm kilégzésvégi széndioxid értékig. A beteg agitáltsága/agresszivitása vizsgálatát és alapvető ellátását lehetetlenné teheti, ami miatt – általában behatárolt időre – szedálásra kényszerülhetünk. Rendszerint midazolamot használunk 0,02 mg/kg i.v. adagban (felőtteknek általában 1-2 mg-ot (idős, instabil keringésű betegnek a dózis felezendő!)), egyszeri bolusként, szükség szerint ismételve, a hatás eléréséig titrálva, legfeljebb 10 mg-ig. Ha az agitáltság miatt intravénás, vagy intraossealis út nem használható, 0,05-0,1 mg/kg i.m. adható.

A súlyos koponyasérült betegek keringéstámogatása

Ajánlás23

A hypotensio (systoles vérnyomásérték 90 Hgmm>) a hypoxiához hasonlóan önmagában, és már rövid ideig fennállva is, rontja a súlyos koponyasérültek túlélési esélyeit [130, 155]. (Ia)

Ajánlás24

A súlyos koponyasérültek systoles vérnyomásértékét – az agy és a szükséges parenchymás szöveti perfúzió fenntartása érdekében – izolált koponyasérülésnél 110 Hgmm fölött, nem komprimálható (pl. testüregi) vérzéssel együtt járó súlyos koponyasérülésnél pedig 100–110 Hgmm között célszerű tartani [129, 130, 137, 155]. (Ic)

A kívánt vérnyomásérték elérése érdekében, amennyiben háromszor ismételt krisztalloid infúzió folyadékpótló bólusra (pl. 250 ml Isolyte i.v.) refrakter, további gyógyszeres keringéstámogatás (i.v. vasopresszor, pl. noradrenalin) válik szükségessé. Kezdő dózisa i.v./io. 0,1 µg/ttkg/perc, mely fokozatosan (3-5 percenként) 1 µg/ttkg/perc-ig emelhető (csökkentés esetén is a fokozatosság elve követendő). Előzetes kutatási eredmények szerint a korai időszakban megkezdett arginine – vasopressin keringéstámogatás a CPP-t és a kimenetelt javítja [137, 156]. Hangsúlyozandó, hogy a vérnyomás szoros (3-5 min) vérnyomásméréssel monitorizálandó, azon végtagon, amelyen keringéstámogató gyógyszer nem kerül beadásra. A megfelelő mélységű szedáció és adekvát fájdalomcsillapítás mellett jelentkező magas (180/110 Hgmm felett) vérnyomásérték szintén kezelendő [129, 130].

A prehospitális folyadékpótlás nem indokolt, amennyiben a beteg spontán lélegzik, kontaktusképes, tudata tiszta (verbális kontaktus során orientált), vagy a kontaktusképtelen/lélegeztetett beteg radiális pulzusa tapintható. A mentőellátásban koponyasérülés (és nem kontrollálható vérzés esetén) javasolt a 100-110 Hgmm célvérnyomást elérni.

Vérzéscsillapítás

Ajánlás25

A $\text{C}_1\text{C}_2\text{ABCDE}$ -ellátási séma utolsó, de nem elhanyagolható lépése az ún. letális triász (1. hypothermia [35 °C]; 2. acidózis [pH < 7.2]; 3. coagulopathia [PT > 19 sec]) megelőzése, aminek együttes fennállása esetén a letalitás valószínűsége közel 70%-ra emelkedik [110, 132]. (I)

A hipotermia a vérzés progresszióját fokozhatja, így minden súlyos sérült a lehűlés elleni védelem céljából buborék fóliában rögzítendő (nota bene: a hypothermia akár a GCS adekvat felvételét akadályozhatja!).

Hangsúlyozandó a ketamin és az opiát alapú és fájdalomcsillapítás prioritása, hiszen a trombocitaaggregatio-gátló hatásuk okán a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) kerülendők.

Ajánlás26

A 2019-ben közzétett CRASH-3 tanulmány eredményei értelmében már a prehospitális ellátásban, a sérülést követő legkorábbi időszakban, de legkésőbb három órán belül adott tranexámsav (1 g i.v.) a súlyos vérzéssel járó szövődemények során kialakuló hyperfibrinolízis mértékét csökkenti, így a mielőbbi alkalmazása indokolt [130, 131]. (Ia)

A kutatási eredmények értelmében, a terápiában minden 20 perces késés a gyógyszerhatás effektivitását 10%-kal csökkenti. A jelentős vérvesztéssel járó sérülések esetén a tranexámsav adása mellett a calcium-glukonát – mint IV. alvadási faktor – pótlása (1 g i.v.), a későbbi masszív transzfúziós igényt és a letalitást csökkenti [123, 130, 131, 134, 135].

A súlyos koponyasérült fájdalomcsillapítása, szállítása**Ajánlás27**

Koponyasérülés (tekintettel a gyakori társsérülésekre is) jelentős/súlyos fájdalommal járhat; emiatt (de a thrombocytaggregatio-gátló hatás miatt is) minor – NSAID alapú – analgetikum nem javasolt [132, 136]. (IV)

A bolusokban adagolt ketamin (0,1-0,3 mg/kg egyszeri lassú i.v. bolus, vagy 1-3 mg/kg i.m.), illetve fentanil (1-2 µg/ttkg) fájdalomcsillapító hatása kielégítő.

Ajánlás28

Minden súlyos állapotú beteg szállítása során, de a koponyasérültek esetében különösen fontos a szállítási trauma minimalizálása. Ezt a megfelelő előkészítés (oxigenizálás, fájdalomcsillapítás mellett a teljes test immobilizálásával (lapáthordó, a fej-nyak rögzítése neutrális helyzetben) és a kíméletes vezetéstechnikával (hirtelen gyorsítás-lassítás, jelentős szöggyorsulással járó kanyarodás kerülése, célszerű útvonalválasztás) érhető el. (IV)

A súlyos koponya-/agysérülteknél az állapot romlása hátterében a mély tudatzavart/kómát eredményező sérülések nagy részében nemcsak az egyszerű agyburki vagy állományi vérzés, hanem az agyi parenchyma és az agy élettani szabályozó folyamatainak (autoreguláció) károsodásával járó komplex kórfolyamat áll. Ebből következik, hogy az ellátás sikerére ott van a legtöbb esély, ahol az agyi kórfolyamatok folyamatos komplex monitorozása és az eredmények értelmezésében jártas ellátó személyzet biztosított, így az atraumatikus szállítással a célintézmény kiválasztása kardinális értékű.

SÚLYOS KOPONYA-, ÉS AGYSÉRÜLT BETEG SÜRGŐSSÉGI BETEG ELLÁTÓ OSZTÁLYOS ELLÁTÁSA

Alapvető hatékonysági és igazságossági kérdés, hogy – attól függetlenül, hogy milyen megoldási formában működik is az adott kórházi ellátóegység – a koponya (sérültek) ellátása azonos betegellátási és szervezési elvek érvényesülése mentén valósuljon meg.

Ajánlás28

A nemzetközi, illetve hazai szakmai irányelvek alapján a helyi/intézményi szintű ellátási protokollok kidolgozása szükséges az adott ellátási helyszín strukturális és eszközös lehetőségeinek, valamint a rendelkezésre álló emberi erőforrás kapacitásainak és kompetenciaszintjeinek figyelembevételével. (IV)

Súlyos koponyasérült beteg fogadása, TRIAGE**Ajánlás29**

A prehospitális és a kórházi ellátás során a fizikális vizsgálatot az Advanced Trauma Life Support (ATLS[®]), vagy más szisztematikus betegvizsgálati rendszer/módszer alkalmazásával javasolt elvégezni, feltétlenül törekedve a koponya-, agysérülés megállapítására, továbbá az esetleges társsérülések azonosítására, mindvégig szem előtt tartva a társsérülésekből fakadó másodlagos károsodás lehetőségének minimalizálását, így elsősorban a gerincvelő károsodásának kizárását. Hazánkban a mentőellátásban az ITLS-t (international trauma life support) követjük. Az MSTR szerinti fizikális vizsgálatok dokumentálása során nyilatkozni szükséges a korábbi vizsgálati eredményhez képest esetlegesen beállt változásokról [13, 14, 26, 157]. (IIa)

Ajánlás30

Attól függetlenül, hogy az adott kórházi ellátási modell milyen, a mentőszolgálatnak célszerű a súlyos (koponya)sérült(ek) érkezését a kórházi fogadóhely felé előre jelezni az előre egyeztetett riasztási útvonalon (melyek közül, több ok miatt is, elsősorban a mentőszolgálat által gondozott TETRA-rádiórendszer preferált), mindezt megfelelően strukturált tartalommal. Az OMSZ e célból honosította az ún. ISBAR, illetve ATMISTER sérült/beteg-referálási sémát [127–128]. (IV)

Minden súlyos (koponya)sérült-fogadóhelynek célszerű meghatározni a saját ellátó munkatársainak összetételét, e csapat riasztási kritériumait, a riasztás időpontját és útvonalait is ahhoz, hogy e csapat már a sérült beérkezése előtt az ellátás helyszínén összeállhasson, és a rendelkezésre álló információk ismeretében, az eszközpark leellenőrzésével, megfelelően előkészülhessen a referált súlyos sérült gyors és adekvát ellátásához. Ezen eljárásrend minőségirányítási dokumentumtárban történő rögzítése és rendszeres, belső auditon alapuló felülvizsgálata szükséges.

Ajánlás31

Magyarországon a sürgősségi osztályokra érkező valamennyi beteg, illetve sérült osztályozását egységesen a MSTR részletezett lépéssor mentén, erre felkészült szakdolgozóknak kell végezni. E triázs-rendszer segítségével nagy valószínűséggel kiemelhetők, illetve előbbre sorolhatók nem csak a kritikus vagy instabil, de a potenciálisan nagyobb kockázatú betegek is, vagyis az MSTR országosan egységes alkalmazása nemcsak rendszerszintű hatékonysági és igazságossági, de betegbiztonsági tényező is [14, 138, 157]. (II)

A prehospitális sérültellátási protokoll analógiájaként, a kórházi ellátási szakasznak is célszerű egy előre lefektetett, szisztematikus vizsgálati/ellátási protokollt alkalmaznia, az egyes ellátók helyszíni pozíciójától kezdve, a szerep-, és feladatkörök tételes azonosításán át, a terápiás döntések meghozataláig és megvalósításáig, amit az ellátásban részt vevő valamennyi csapattag készség szinten követ. A nemzetközi gyakorlatban több ilyen súlyossérült-ellátási modell is ismert (pl. az egy orvos és egy ápoló általi ellátást részletező Advanced Trauma Life Support, vagy a team-ellátást oktató Európai Trauma Course) [14]. Ezen eljárásrendek számos közös eleme közül hangsúlyozható pl. a hypoxia, hypotensio és hypothermia megelőzésére törekvés a kórházi szakban is. Eme nemzetközi irányelvekre alapozottan, a helyi infrastrukturális illetve emberi erőforrás-sajátosságok, diagnosztikus, illetve terápiás lehetőségek figyelembe vételével megalkotható, majd gondolható a saját intézeti protokoll is. A megfelelő eljárásrendek nem csak az elkerülhető sérülthalálozás tényleges elkerülését, és a társsérülésekből fakadó másodlagos károsodások (pl. gerincvelő-sérülés) minimalizálását támogatják, de egyben medikollegiális biztonságot adnak továbbá, nem utolsósorban, az ellátók ellátás közbeni/utáni hangulatát is a kívánatos szinten tarthatják (lényeges motivációs elemként). Ezt felismerve, a kritikus állapotú betegek ellátását taglaló legfrissebb vezérfonalakban az egyéb emberi tényezők (csapatmunka, tervezés, kommunikáció) már nagyobb hangsúlyt kapnak, mint pusztán az új eszközök bevetése, vagy a technikai készség.

SBO – laboratóriumi analitika**Ajánlás32**

A szisztematikus kórházi sérült ellátási irányelvek lényeges eleme a konvencionális laboratóriumi diagnosztika (artériás vérgáz, szérum-laktát, nátrium, kálium, calcium, karbamid, kreatinin, vérkép, protrombin, fibrinogén, APTI, TI, LDH, CK, GOT, GPT, vércukor, amiláz, lipáz, illetve szükség szerint troponin, D-dimer. Az AB0-Rh vércsoport-meghatározás, továbbá a toxikológiai, és fertilis korú nőknél a terhességi teszt vizsgálatot minden esetben el kell végezni [3, 4, 123, 130, 155]. (Ia)

A betegség melletti viscoelasticus véralvadási vizsgálatok (ROTEM/ TAG/ CLOTPRO) immár hazánkban is több helyen elérhetők; segítségükkel gyors választ kapunk a véralvadási kaszkád és az egyes véralvadási faktorok esetleges hiányáról, így célzottabbá, gyorsabbá tehetjük az ezirányú terápiánkat is; alkalmazásuk elterjedése javíthatná az ellátás biztonságát [3, 4, 130].

SBO – felnőtt képi diagnosztika

A fizikális vizsgálattal párhuzamosan, képképző [Point-of-Care Ultrasound (PoCUS) – focused assessment with sonography for traumatology (FAST UH)] diagnosztika elvégzése javasolt a társsérülések kizárása céljából [11].

Ajánlás33

A radiológiai diagnosztika eszközei közül a koponyaröntgen vizsgálata felnőttkorban ellenjavallt, a kivizsgálási algoritmusnak nem képezi részét [11, 15, 27, 33–35]. (IIa)

A CT-vizsgálat indikációját a közepes kockázatú sérültek, továbbá sürgősségi ellátást igénylő magas kockázatú sérültek esetében az ajánlás korábbi szakaszai és a mellékelt folyamatába tartalmazza (XI. Melléklet 1.4. Algoritmusok 2. ábra). Külön protokoll javasolt az anticoagulált és a thrombocytá aggregáció-gátló gyógyszert szedő sérültek ellátására. Esetükben, illetve kettőnél többszöri hányás, elhúzódnó amnézia, GCS 15 alatti tudatzavar, egyértelműen progresszív fejfájás esetén azonnali koponya-, és nyakigerinc-CT-vizsgálat szükséges. Minden egyéb esetben a CT optimális időpontja a trauma utáni 4–6 óra közé tehető. Ugyanakkor amennyiben a primer CT akár tünetmentes állapot mellett is pozitív eltérés mutat (nagyobb contusio vagy extracerebrális vérzés) esetében 4-6 órán belül, közepes méretű eltérés esetében (az vérkép, alvadás és calcium anyagcsere rendezését követően) 12 órán belül kontroll koponya-CT-vizsgálat indokolt a progresszió felmérése okán. Nota bene a nagy eltérést mutató iatrogén coagulopathias beteg (pl. megnyúlt INR) negatív primer koponya CT mellett, amennyiben 24 óra múlva emissiot tervezett-, kontroll koponya-CT-vizsgálat elvégzése javasolt (XI. Melléklet 1.4. Algoritmusok 3. ábra).

Ajánlás34

A magas kockázatú sérültek CT-vizsgálatát mindig ki kell egészíteni legalább a C.0–II., optimálisan a C.0–Th.I. szegmentumok CT-vizsgálatával [1–8]. (III)

Ajánlás35

A sürgősségi CT-vizsgálat előfeltétele a beteg vitális paramétereinek normalizálódása, valamint a betegtranszportra vonatkozó egyéb követelmények teljesülése [1–8]. (Ia)

Minden komatózus koponyasérültet potenciális gerincsérültként kell tekinteni, amíg ennek ellenkezője nem tisztázódik. Amennyiben alacsony GCS-sel bíró beteg sürgősségi osztályos vizsgálata nyaki gerincsérülés lehetőségét veti fel, akkor a teljes gerincoszlop vizsgálata szükséges a tandem sérülés kizárása okán is. Az akut MR ezen célból történő alkalmazásának költséghatékonysága és/vagy diagnosztikai haszna nem igazolódott, ugyanakkor, ha a CT-vizsgálat traumás eltérést igazolt, kiegészítő vizsgálatként alkalmazható [15, 34, 36, 37]. Ennek kapcsán ne feledjük ugyanakkor, hogy a hypotermia akár a GCS adekvát felvételét is akadályozhatja! Az akut MR elsődleges indikációs területe gyermekek és reprodukciós korban levő nők polytrauma-protokoll szerinti CT-vizsgálatot nem igénylő akut képalkotó diagnosztikájának biztosítása, illetve azon esetek tisztázása, ahol a klinikai és a CT-kép között más módon nem magyarázható eltérés észlelhető =diffúz axonális károsodás, hypoperfusio).

Ajánlás36

Amennyiben a beteg társsérülései sürgős műtéti beavatkozást indokolnak, úgy az intracranialis nyomásmontor behelyezése, szükség szerint sürgősségi furatlyuk felhelyezése javasolt, amit a beteg állapotának stabilizálását követően azonnali CT-vizsgálattal szükséges ellenőrizni [25, 34]. (II)

A Canadian CT Head Injury/Trauma Rule egyszerű módszerekkel (életkor, antikoagulálás és a sérülési mechanizmus) támogatja a CT-vizsgálatot [153]. Ha a traumát megelőzően ictalis fejfájásos rosszullét játszódott le, vagy spontán aneurisma rupturára utaló vérzés klinikai képe látható, javasolt a koponya-CT-vizsgálat CT angiográfiával (CTA) történő kiegészítése.

Ajánlás37

Azon sérülteknél, ahol a CT-kép és a klinikai állapot között inkongruencia áll fent, és/vagy a diffúz agysérülés lehetősége, mint elsődleges kórok felmerül, törekedni kell az MR-vizsgálat lehetőség szerinti mielőbbi elvégzésére is. Az MR-vizsgálat azokban az esetekben is javasolt, ahol terápiás segítséget nyújthat (pl. dekompesszív craniectomia előtt), illetve ahol az élettel nem összeegyeztethető sérülések tisztázására van szükség, Az MR elvégzésének előnyét a szállítási traumával, korlátozott monitorozási lehetőségekkel szemben mérlegelendő [36, 42, 48–51]. (III)

SBO – gyermek képi diagnosztika

Ajánlás38

Csecsemő- és gyermekkorban a diagnosztikára – a sugárterhelés minimalizálása okán – speciális transzillumináció, ultrahang-vizsgálati eljárások alkalmazandók. Az akut szakon túli kontrollok tisztázása esetén az MR liberális alkalmazása ajánlott, akár rövidített szoftverprogrammal, ún. „ultrafast” protokoll alapján. Mindemellett javasolt annak gondos mérlegelése, hogy az esetleges altatásos MR-vizsgálat előnyösebb-e, mint a hosszabb megfigyelés vagy a CT-vizsgálat elvégzése [38–41]. (III)

A felnőtt sérültekkel ellentétben, gyermekkorban jelenleg még nincs ellenjavallata a koponyaröntgen vizsgálatának, ugyanakkor önmagában terápiás jelentősége nincs, ezért semmiképpen nem tartozik az ajánlott modalitások közé.

Ajánlás39

Pozitív röntgenlelet esetén képalkotó vizsgálat megszervezése javasolt, negatív eredménye pedig nem kizáró jelentőségű és a fals biztonságérzet veszélyét hordozza [10, 11, 15, 36, 42]. (III)

Ajánlás40

A nyaki gerinc (C.0–Th.I) CT-vizsgálata többszervsérülést szenvedett betegeknél, illetve a kulcscsont magassága feletti tompa, nagy erejű behatással járó sérülés esetén indokolt [1, 14]. (III)

A tandem-sérülés lehetősége miatt mind a magas kockázatú koponyasérülést, mind a nyaki gerincsérülést szenvedett betegeknél a teljes gerincoszlop képalkotó vizsgálata szükséges, polytrauma CT-protokoll részeként vagy MRI vizsgálattal. Minden panaszos gerincszakasz tisztázása szükséges, ha a vizsgálatok traumás eltérés lehetőségét vetik fel [1, 14].

Az intracranialis sérülést szenvedett gyereksérülteknél nagy a kockázata a vérömleny másodlagos növekedésének, ezért feltétlenül indokolt 12 órán belül, de legkésőbb 24 óra múlva, vagy azon esetben, amikor a GCS értéke 2 ponttal csökken, illetve az ICP más okkal nem magyarázható emelkedése látható, ellenőrző képalkotó vizsgálat elvégzése.

Ajánlás41

Azokban az esetekben is javasolt ellenőrző képalkotó vizsgálat rendszeres végzése, ahol tartós szedációra kényszerülünk, és valamilyen oknál fogva ICP-monitort a beteg állapota, vagy az ellátás körülményei nem tesznek lehetővé (nota bene: itt is az MRI a preferálandó képalkotó eljárás) [3, 14, 15, 33, 43]. (III)

Ajánlás42

Agytörzsi sérülés, apalliumos állapot kialakulásának megítélésére EEG-, SSEP-, MEP-vizsgálat végezhető [44–47]. (III)

SBO állapot-stabilizálás

Ajánlás43

Az adekvátan megkezdett mentőellátás folytatása mellett (artériás parciális CO_2 (PaCO_2) – érték sürgősségi betegellátásban 35–40 Hgmm, a PaO_2 : 60–100 Hgmm között tartandó az első 24 órában) [123, 134, 135]. (IIa)

Ajánlás44

Javasolt a nem-konvencionális laborvizsgálati eredmények (ROTEM, TAG) tükrében mihamarabb megkezdni az véralvadás rendezését. A tranexamsav, calcium-anyagcsere rendezése mellett, a szelektív fibrinogén, protrombin komplex (II., VII., IX., és X. alvadási faktorok), trombocita-, illetve vérpótlás indokolt lehet abban az esetben, ha a haemoglobin értéke 7g/dl alatt, a trombocitaszám $50\,000/\text{mm}^3$ érték alatt van [123, 134, 135]. (II)

Minden esetben javasolt a beteget későbbiekben ellátó idegsebész szakorvosnak referálni. Szükség esetén a tetanuszprofilaxis (dokumentálandó) mellett a sérült fejsebe ellátandó az SBO-n. Javasolt a korai óradiurézis-mérés, és az ahhoz hangolt folyadékterápia folytatása, amit részben a szérum laktátszint, részben a centrális vénás szaturációs érték is vezethet.

Ajánlás45

Az artériás középnyomás (MABP) 80 Hgmm-t, vagy a szisztolés vérnyomás értéket: 100 Hgmm felett kell tartani [130, 134, 135, 155]. (III)

Az opiát (sufentanil, fentanil) mellett a ketamin az egyre szélesebb körben elterjedt fájdalomcsillapító, ami óvatosan vezetendő be a vérnyomcsökkentő hatásuk okán is. A NSAID terápia a trombocita aggregatio-gátló hatás révén kerülendő, a minor fájdalomcsillapítók közül a paracetamol használata javasolt illetve külön figyelmet kell fordítani a helyi fájdalom (égés, nyomás, nyálkahártya-irritáció) megelőzésére és kezelésére is [136].

Ajánlás46

Amennyiben a primer ellátó hely és a definitív ellátást végző centrum nem egy helyen van, úgy a kritikus állapotú betegek megfelelő szállítása szükséges, a lehető legrövidebb időn belül, az Országos Mentőszolgálat megfelelő szintű ellátói egységével. Itt is hangsúlyozzuk a megfelelő és strukturált kommunikáció jelentőségét, a pontos fogadás menetét a betegbiztonság és az ellátók biztonságának (pl. infekció kontroll) garantálva [134, 135]. (Ia)

SÚLYOS KOPONYA-, ÉS AGYSÉRÜLT BETEG INTENZÍV TERÁPIÁS ELLÁTÁSA

Ezen nagy halálozású betegpopuláció szakszerű ellátása szakma-specifikus intenzív terápiát igényel. A többparametriás monitorrendszer segítségével nemcsak a légzés, keringés, tudat, kiválasztás, hanem a szív által gerjesztett nyomáshullámok agyi erekre gyakorolt hatása (agyai erek autoregulációja, pressure reactivity index, PRx) is mérhető (lásd lent).

Lélegeztetés

A lélegeztetés szofisztikált szempontjai nem tárgya jelen ajánlásnak, ugyanakkor a GCS-8 vagy az alatti koponyasérültek kezelésének alapköve, hiszen ezek a betegek önálló biztonságos légútvédelemre és kielégítő gázcserére nem képesek. A súlyos koponya-/agysérültek gépi lélegeztetése során a légzésszámmal, valamint a légzési térfogattal az intracranialis nyomás is szabályozható. A normoventilatio fenntartása alapvetően biztonságosnak tűnik az agyi ischaemia és az agyi infarktus kivédésére, a ventilációs paraméterek változtatása főleg hyperventilációs irányban csak kizárólag szoros monitorozási kontroll mellett történhet.

Ajánlás47

A gázcsere szabályozása, valamint az egyes respiratorikus komponensek célértékei a Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) és a WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours 2019-es konszenzusa alapján változtak. A PaO_2 értéke WSES ajánlás értelmében 60–100 Hgmm közötti tartományba került az első 24 órában instabil politraumatizált sérültek esetében. Az ennél magasabb nyomástartományok során jelentkező hyperoxia és az általa indukált oxigén-szabadgyök toxicitás rontja a kimenetelt [129, 130]. (IIb)

Azonban átmeneti – rövid ideig tartó – magasabb PaO_2 előnyét felvetik vérzéses sokk talaján kialakult haemodinamikai instabilitás esetén. Ezen logikát követve a rendszeres artériás vérgázvizsgálattal történő PaO_2 titrálás nélkülözhetetlen.

Ajánlás48

A PaCO_2 érték sürgősségi és korai (24 óra>) intenzív terápiás betegellátásban a 35–38 Hgmm-érték közé módosult. Az ezen értékek alá történő csökkentése jelentős agyi vasoconstrictiót eredményezhet, mely az agyi perfúzió zavarával, agyi ischaemiával fenyeget, míg az emelése vasodilatatio révén intracranialis nyomásfokozódást okozhat. Az elhúzóódó profilaktikus hyperventilatio továbbiakban sem ajánlott eljárás [1, 11, 60, 68, 79, 130]. (IIb)

Hyperventilatio kizárólag a koponyaűri nyomásfokozódás terápiájának részeként, fokozatosan bevezetve kiegészítő terápiákkal egyidejűleg javasolt. A normoventilációt irányzó terápiában 35 Hgmm alá a PaCO_2 nem csökkenhet, hyperventilációs terápia esetén pedig az első kettő terápiás intenzitásszinten nem eshet 30 Hgmm alá.

Ajánlás49

A terápiás hyperventilatio alkalmazásakor vagy a bulbus juguli oximetria (SvJO_2), vagy az agyi parenchymás oxigén parciális nyomás monitorozása javasolt (PbrO_2) [1, 11, 60, 68, 79]. (III)

A gépi lélegeztetési napok számának csökkentésére, korai (7. napos) percutan dilatációs tracheostomia (PDT) bevezetése javasolt. Bár a korai PDT a respirator asszociált pneumonák gyakoriságát csökkenti, nincs tudományos bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezzel a letalitás vagy a nosocomialis pneumonia kialakulásának a valószínűsége csökkenthető lenne (1,91), ugyanakkor a tudat tisztaságában bekövetkező változások követhetővé válnak. Az első 24 órában a szisztolés vérnyomásértéket 100 Hgmm, vagy az artériás középnyomást (MABP) 80 Hgmm felett tartandó. Ez nemcsak agyi perfúzió fenntartásában, hanem a cardio-renális szindróma kialakulásának megelőzésében is fontos. Euvolaemiás betegekben ezt elsősorban perfúzorban adagolt vasopresszorral (noradrenalin) javasolt elérni, azon esetekben, amelynél koloid infúzió adása válik indokolttá, a magasabb ozmolaritású expanderek a választandók.

Szedáció, fájdalomcsillapítás

A megfelelő szedáció és fájdalomcsillapítás kérdésköre folyamatosan kihívások elé állítja az intenzív terapeutát.

Ajánlás50

Az intenzív osztályos ellátásban a nem-barbiturát típusú narkoticumok közül a propofollal végzett teljes intravénás anesztézia (TIVA) az elterjedt. A 6 hónapos életminőséget a propofol alkalmazása nem javítja, a morbiditást emelheti a „Propofol Infúziós Szindróma” kialakulásának veszélye miatt csak szigorú felügyelet mellett javasolt [1, 25, 26, 32, 80–82]. (IIb)

A barbiturát típusú narkotikumok ICP-t csökkentő hatása az agy metabolikus aktivitásának korlátozása, valamint a cerebrovasculáris tónus változtatása révén jön létre. További jótékony hatása az agyi-perfúzió optimalizálásában és az oxigén superoxid indukálta lipidperoxidáció csökkentésében rejlik. Ezen pozitív hatások ellenére, a barbiturát kóma intenzív terápiás alkalmazása csak konzervatív és sebészeti kezelésre refrakter magas intracranialis nyomás esetén – electrocorticographia – electroencephalographia (ECoG-EEG) monitorozás (burs suppression) mellett ultimum refugiumként – javasolt. Dózisa: 300 mg i.v. bólus (telítés), majd 2-5 mg/ttkg/óra (fenntartás beteg állapotától függően 3–5 napig). Alkalmazása a szív kontraktilitását (cardialis outputot) csökkenti, hypoxiát, hypokalaemiát, metabolikus acidosist, szívritmuszavarokat és rhabdomyolysist idézhet elő, ezért szigorú felügyeletet és óvatosságot igényel [1, 25, 26, 32, 80–82].

Thromboembolia profilaxis

A trombembóliás szövödmények, köztük az alsóvégtagi mélyvénás trombózis gyakorisága a sérülés súlyosságának nagyságával fokozottan emelkedik [139]. A jelenség előfordulásának gyakoriságát a tartós immobilisatio mellett az esetleges társsérülések (véna elfolyási zavar, endothelsérülés, vénás stázis, strangulatio, motoros funkció zavara) megléte emeli.

Ajánlás 51

Az alacsony molekulásúlyú heparin származékok (LMWH) vagy az alacsony dóziszú, nem frakcionált heparin mechanikus profilaxissal (alsóvégtagi szorítópólya) minden esetben egyéni mérlegelést igényel az intracranialis vérzés-progresszió veszélyének figyelembevételével [139]. (IV)

A kémiai profilaxis mellett a trombózis-profilaxist az erre a célra dedikált, megfelelő méretű harisnyákkal és mechanikus intermittáló pneumatikus kompressziós eszközzel javasolt végezni. Az LMWH bevezetését egy stabilizációs koponya CT-nek kell megelőznie, és preventíven az intracranialis vérömlenyek mértékében változatlanyságot mutató képet követően indítható el (120 kg-os testsúly alatt az enoxaparin (Clexane) dózia: 40 mg s.c.). Az igazolt trombocitaaggregatio gátlásban lévő betegeknél a trombocitaaggregatio javítása érdekében desmopresszin acetát (i.v. 0.3-0.5 µg / ttkg bólus) terápia javasolt a kórházi ellátásban [110, 132].

Ajánlás52

A terápiás antikoagulálás bevezetése még súlyos cardiovascularis rizikó esetén (pl. mechanikus szívbílyentyű) is kizárólag a stabilizációs CT elvégzését, és a gondos multidiszciplináris mérlegelést követő egyéni elbírálás alapján kezdeményezhető [1, 92, 93, 139]. (IIa)

Poszttraumás convulsio

Súlyos koponyasérülés esetében, a poszttraumás epilepszia-tevékenység aránya 12% is lehet, ugyanakkor EEG-vel igazolt szubklinikus convulsiók 20-25%-os valószínűséggel jelentkeznek. A koponyasérülést követő első 7 napon belül jelentkező convulsiókat korainak, a 7. napon túlit pedig késői görcstevékenységnek nevezzük. Ez utóbbi a poszttraumás epilepszia (PTS). A hajlamosító rizikófaktorok közül az alacsony GCS</=10, sérüléskor azonnali észlelt görcstevékenység, a 30 percet meghaladó poszttraumás amnézia, koponyacsonttörés, a penetráló agysérülés, a subduralis-, epiduralis- vagy intracerebralis haematoma, a corticalis contusio, a magas életkor (>65 év), valamint a krónikus alkohol betegség emelendő ki.

Ajánlás53

Acut convulsio kémiai oldásában a benzodiazepinek közül a diazepam (dózis: 0,1-0.2 mg/ttkg) ajánlott [1, 79, 94–97, 140]. (IV)

Ájánlás54

Az antiepileptikus hatású phenytoin – valproat profilaxis (dózis: 1g/20 perc) a korai PTS incidenciájának csökkentésére ugyan alkalmazható (a gyógyszer potenciális mellékhatásainak figyelembevételével pl. long-QT szindróma), a késői PTS megelőzésére azonban nem ajánlott [1, 79, 94–97, 140]. (IIa)

Kiemelendő, hogy a levetiracetám terápiás bevezetése, a másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak adjuváns kezelésére javasolt.

Termoneutralitás

Súlyos agysérülést követően a termoreguláció zavart szenvedhet. Ez részben egy set-pointot szabályozó hypothalamo-hypophysealis rendszer thresholdjának csökkenésével, részben a termoreceptorok afferentációjának zavarával magyarázható (141). A koponya-/agysérültek kezelése során normothermiára törekszünk, a beteg fizikális hűtése a normothermia fenntartásához javasolt.

Ájánlás55

A profilaktikus hypothermia (max. 36.0 °C) neuroprotektív hatása az eddigi klinikai vizsgálatok alapján nem igazolható [1, 2, 4]. (IIb)

Ájánlás56

Diffúz agysérülteknél, illetve a 20 Hgmm-t elért vagy azt meghaladó intracranialis nyomással bíró betegnél a terápiás hypothermia (32–35 °C) nem javítja a standard kezelési eljárások hatékonyságát [1, 2, 73–76]. (Ic)

A terápiás hypothermia alkalmazása a normothermiás betegek esetében a koponyaűri nyomás csökkentésére, az agyi perfúzió javítására, illetve neuroprotektív eljárásként sem ajánlott [141, 158].

Az intenzív terápiás ellátást igénylő betegek számára a maghőmérsékletet befolyásoló eszközök széles köre hozzáférhető. A felszíni hűtőtakarás, az e célra dedikált hűtőpárnák és huzatok, illetve az intravascularis hűtő katéterek alkalmazása egyaránt a terápiás testhőszabályzás alapvető eszköze.

Ájánlás57

Súlyos koponya-/agysérültek esetében ajánlott a maghőmérséklet mellett az agyállományi hőmérséklet mérése intraparenchimalis, vagy membrana tympani hőmérővel egyaránt [1, 2, 4]. (III)

Ozmoterápia

A hiperozmoláris terápia az intracranialis nyomásfokozódás esetén számos adattal alátámasztott eljárás. A forgalomban lévő gyógyszerek közül a Mannitol B a legszélesebb körben elterjedt osmodiureticum. Szerepét nem csak az intracelluláris dehidrációban, hanem a vér viszkozitásának megváltoztatásában, és a mikrocirkuláció javításában használjuk ki.

Ájánlás58

A Mannitol B-t (dózis: 0,25–1 g/kg) a standard terápia részeként, az első szintű kezelésre refrakter esetekben, a koponyaűri nyomás monitorozása mellett, csupán a terápiás hatás ($ICP_{cél} < 22$ Hgmm) eléréséig alkalmazzuk; a szérum-ozmolaritás 315 mmol/l feletti értéke mindenképpen kerülendő [1, 4, 46, 47, 60, 77, 78, 159, 160, 160]. (III)

A Mannitol B prehospitális, illetve intracranialis nyomás monitorozás nélküli alkalmazását kizárólag beékelődési jelek, azaz predilekciós tónusfokozódás (GCS motoros érték 2 vagy 3), anisocoria vagy kétoldali fénymerev tág pupillák, extenziós tónusfokozódás, azaz a Cushing-reflex esetén javasolt (RR_{syst} -emelkedés és bradycardia). Alternatív megoldás a hipertóniás sóoldat alkalmazása: 7,2%-os oldat, 2 ml/ttkg, 15 perc alatt adva.

Szteroid terápia

A nem-traumás (pl. tumor-sebészeti) betegek korai posztoperatív időszakában a szintetikus glükokortikoidok adása az agyödéma csökkentésében széles körben elterjedt. Ugyanakkor több randomizált prospektív klinikai tanulmány (köztük a CRASH-2 és CRASH-3 tanulmány) az izolált koponyasérülésekben történő alkalmazásuk ellenérveit alapozza meg.

Ajánlás59

A szteroidok alkalmazása sem a kimenetel javítására, sem az intracranialis nyomás csökkentésére nem ajánlott koponya-/agysérültek esetében. Súlyos koponyasérültekben a nagy dózisú metil-prednizolon a letalitás szignifikáns emelkedését eredményezte, így kontraindikált [1, 11, 15, 32, 35, 57, 83–86]. (I)

Az infekcióprofilaxis, a behurcolt, illetve a szerzett kórházi fertőzések elleni védekezés a súlyos koponya-/agysérültek kezelésének egyik kulcskérdése, aminek gyakoriságát a szteroidterápia növeli. Az antibiotikum-impregnált külső kamradrainek alkalmazása csökkentheti a külső kamradrainekkel kapcsolatos infekciók arányát is [1], de a bakteriális fertőzések mellett az izolált (procalcitonintól független) C-reaktív proteinn (CRP) kinetika emelkedése esetén a gombafertőzések lehetősége merülhet fel.

Ajánlás60

Az életet veszélyeztető központi idegrendszeri vagy szisztémás vérzések ellátásában az ágy mellett használt ROTEM® illetve TAG® platelet vizsgálatok elvégzése javasolt [24, 123, 154]. (IIa)

A konvencionális laborvizsgálatokkal szemben e vizsgálatok bed-side módszerrel 5-10 percen belül alkalmazható terápiás javaslatot jeleznek. ROTEM eredmények alapján az anaemia (haemoglobin 70g/l<), hőmérséklet ($T_c < 36,8^\circ\text{C}$) és ionizált calcium-háztartás (1.1 mmol/l<) rendezését követően szelektív alvadási faktorpótlásra nyílik lehetőség. Elsőként az antihyperfibrinolitikus hatású tranexamsav adása javasolt (i.v. 1 g bólus, majd 3 g/24 óra fenntartás), amit nagy vérzéssel járó kórképek esetében a tisztított fibrinogén koncentrátum (1–2 g i.v. bólusban) (I. alvadási faktor) pótlása követ a fokozott intravaszkuláris felhasználás (pl. disszeminált intravaszkuláris koaguláció) és a fokozott fibrinoldódás (hyperfibrinolysis) miatt. Viscoelasticus monitorozás alapján protrombin komplex koncentrátum (PCC) adása javasolt azon nagy vérzéssel, vagy konzumpciós koagulopátiával járó esetekben is, ahol protein s, protein c, II, VII, IX, X, alvadási faktor hiány lehetősége merül fel, valamint a K-vitamin antagonistá és új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) hatásának reverzálásában is [24, 123]. Rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa) valamint a XIII faktor (vérrög stabilizáció) alkalmazása csak abban az esetben megfontolandó, ha a trauma indukálta koagulopátia és a major vérzés minden egyéb terápia ellenére fennáll [24]. Akut idegsebészeti beavatkozások esetén (beleértve a kamradrain behelyezést is) a trombocita szám $> 50\,000/\text{mm}^3$ érték felett tartandó. A konvencionális laborvizsgálattal mért INR esetén 0,9-1,15; aPTT esetén 25-37s terápiás célintervallum javasolt. Fontos megjegyezni, hogy normális konvencionális laborparaméterek mellett is lehet súlyos véralvadási zavara a betegnek – ennek felismerésében is nagy segítséget nyújtanak a viscoelasticus tesztek (ROTEM/TAG). Masszív transzfúziót igénylő haemorrhagias shockos betegnél, az egyensúly megtartás érdekében egyes ajánlások (142) vörösvértest koncentrátum adás: friss fagyasztott plasma: trombocita adása 1:1:1 arányban javasolt. A trombocitaaggregatio gátlásban lévő betegeknél a trombocita adásra desmopresszin acetát adása szükséges (i.v. 0.3-0.5 μg / ttkg bólus). A vörösvértest transzfúziót a klinikai tünetek, a centrális vénás oxigén szaturáció, valamint a szérum laktát szint ismeretében javasolt kiegészíteni. A kielégítő oxigénszállító kapacitás érdekében hemoglobin transzfúziós trigger $< 7\text{ g/dl}$. Az ennél magasabb hemoglobin értéket krónikus szívbeteg, idősebb életkorú, valamint időskorú magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek esetében javasolt mérlegelni [130]. (XI. Melléklet 1.4 Algoritmus 4. ábra)

Táplálás**Ajánlás61**

A sérülések jelentős metabolikus, energia-egyensúlybeli változásokkal járnak, így koponya-/agysérültek esetében az 5.-ik, de legkésőbb a 7. napra szükséges az alap kalóriabevitel biztosítása [1, 87–90]. (IIa)

Ajánlás62

A garatvédelemre képtelen betegeknél a gastricus, jejunális táplálás bevezetése javasolt, többek között a lélegeztetőgép-asszociált pneumónia kialakulásának csökkentése céljából [1, 87–90]. (IIb)

Míg egyes tanulmányok a vércukor emelkedésének szoros kontrollját ajánlották, az utóbbi években a szoros glükózkontroll elleni érvek kerültek előtérbe. Azon alaptény, miszerint a kritikus állapotú betegek intenzív osztályos vércukorértéke ne haladja meg a 8.7 mmol/l-t, továbbra is gyakran idézett (143), ugyanakkor sem ezt a kérdést, sem a koponya-/agysérültek táplálásával kapcsolatos számos egyéb kételyt ezidáig nem sikerült tudományos bizonyítékokkal megalapozottan megválaszolni.

Betegápolás

A speciális ápolási teendők kapcsán fontos hangsúlyozni, hogy a súlyos koponya-/agysérültek ellátását végző multidiszciplináris team tapasztalata meghatározza és megalapozza a terápiás erőfeszítések eredményességét. Ezen

gyógyító közösségen belül kiemelt szerep jut a szakdolgozóknak (pl. gyógytornász); az ő speciális képzettségüket szolgáló nagy esetszámok biztosítása az ellátás centralizációjának egyik racionális, hétköznapi indoka is. Az intenzív-terápiás ápolással szemben támasztott alapvető higiéniai követelmények mellett külön figyelmet kell fordítani a decubitus-profilaxisra (dekurzusban rögzíteni kell a forgatások gyakoriságát). Mindezen feladatokat az esetleges gerincsérülés kizárásáig úgy kell elvégezni, mintha a beteg gerincsérülést szenvedett volna. Ehhez a leggyakrabban vagy lapát hordágyat (long-spine board) vagy log-roll technikát kell alkalmazni. A fejtámla 15–30°-os emelése – átmeneti – ICP-csökkenést is eredményez. Az invazív monitorozás bőrterületeinek, szerelékeinek tisztán tartása, átjárhatóságának ellenőrzése, rendszeres cseréje, az aszepszis/antiszepszis szabályainak figyelembevétele (szennyezett területek gondos tisztítása, a bőséges nyírás és szőrtelenítés, megfelelő tartós dezinfektív hatású lokális szerek, fedőanyagok alkalmazása) alapvető ápolási feladat. A légútbiztosítás eszközeinek (endotrachealis tubus vagy percutan dilatációs tracheostomiás tubus) átjárhatóságát, szavatosságát ellenőrizni kell, kanül-szepszis prevenciója okán az időszakonkénti cseréje szükséges (csere időpontok pontosan rögzítése). Az ápolási feladatok között kiemelt fontosságú a megfelelő bélműködés fenntartása, a passzázs zavar gyógyszeres kezelése, szükség szerint beöntés alkalmazása, továbbá a hólyagműködésben bekövetkezett változásokhoz igazodóan a vizelet elvezetésének megoldása. A tartós hólyagkatéter alkalmazása intenzív osztályon a folyadékkegyensúly fenntartása okán szoros ellenőrzést igényel. A későbbi rehabilitációs időszakban mielőbb pelenkával, illetve a péniszre húzható elvezető gyűjtő rendszerrel váltva fel, illetve jelentős reziduális vizelet esetén szuprapubikus katéter alkalmazása megfontolandó [1, 15]. Nem szabad elfelejteni a szájhigiénia fontosságát sem.

KOPONYAŰRI NEUROMONITOROZÁS

Az intracranialis nyomás (ICP) monitorozásának klinikai hasznát elsősorban megfigyelésen alapuló tanulmányok eredményei alapozták meg. Ezen témában folytatott RKV tervezése, kivitelezése, interpretálása és relevanciája egyaránt megkérdőjelezhető.

Ajánlás63

Biztonsággal állítható, hogy az intracranialis nyomás kontrollálhatatlan emelkedése a sérültek kimenetelét szignifikánsan rontja, továbbá, hogy az ICP megfelelő kontroll alatt tartása javítja a kimenetelt, ami a betegek kezelésének egyik alapköve. A súlyos koponyasérültek ICP – monitorozás során nyert információkon alapuló kezelése a korai mortalitást csökkentette [1, 52–55, 129]. (III)

Az ICP monitorozása minden potenciálisan túlélő számára indokolt [felvételnél az agyhalál jeleit nem mutató-, postresuscitációs GCS: 3–8-, legalább egy oldali pupillareakció, illetve koponya-CT-n kóros eltérés (haematoma, ödéma, herniació, a basalis ciszterna részleges, vagy teljes kompressziója)]. Amennyiben a súlyos koponyasérült beteg esetében a koponya-CT kóros eltérést nem mutat, de kettő vagy több az alábbi kritériumok közül észlelhető, szintén indokolt lehet a koponyaűri nyomás monitorozása: a beteg életkora 40 év feletti, egyoldali vagy kétoldali predilektív tónusfokozódás, szisztolés vérnyomás 90 Hgmm alatti [129]. Az ICP monitorozásán alapuló oki terápiás döntéseket átlagosan 22 Hgmm felett szükséges meghozni.

Ajánlás64

Ajánlott intracranialis nyomásgörbét, a megfigyelhető trendeket is figyelembe venni és azokat más monitorozási adatok (intraparenchymalis oxigén tenzió és hőmérséklet, az agyi autoreguláció állapotát mutató mérőszámok (PRx), a cerebrovaszularis rezisztanciát alapvetően meghatározó pCO_2) tükrében értékelni a terápiás döntéshozatal támogatásában [1, 52–55, 129]. (III)

Az ICP monitorozás fenntartása ugyancsak ajánlott decompressiv műtéti eljárások után is, a nyomáscsökkentő koponyaműtét hatásosságának megítélésére [163].

Az agyi autoreguláció klinikai mérése

Az elsőként alkalmazott, agyi autoreguláció jellemzésére szolgáló érték a nyomás reaktivitás index (pressure reactivity index, PRx) volt, mely az artériás középnyomás (MABP) és az intracranialis nyomás (ICP) (mozgó) korrelációs együtthatója [145, 129]. Kiszámítása 5 perces időablakokban történik az artériás középnyomás MABP és ICP 10 másodpercenként számított átlagértékeinek, azaz 30-30 adatpontnak a korreláltatásával. Ezáltal a vérnyomás változását kompenzáló cerebrovaszkuláris regulációs mechanizmusokat (ideális helyzetben a transzmurális nyomás változására bekövetkező cerebrovaszkuláris miogén választ) kvantifikálhatjuk. A negatív, vagy nullához közeli PRx értékek megtartott autoregulációra engednek következtetni, hiszen az agyi rezisztenciaerekben, az emelkedő/csökkenő vérnyomásra

bekövetkező vazokontrikciónak/vazodilatációnak köszönhetően az intracraniális nyomás nem követi az artériás középnyomás változásait. Pozitív korreláció, és így 1-hez közelítő PRx értékek viszont az autoreguláció zavarát valószínűsítik [146, 129].

A PRx jól korrelál a traumás agysérülést szenvedett betegek kimenetelével, továbbá pozitív kapcsolatot mutattak ki a kedvezőtlen PRx és a magas intracraniális nyomás, valamint az alacsony felvételi GCS között [4, 6].

Újabb kutatási eredmények értelmében, amennyiben az y-tengelyen PRx-et, az x-tengelyen a cerebrális perfúziós nyomás ábrázoljuk egy "U" alakú görbét kapunk, amelynek minimuma (ahol a korrelációs érték a legkisebb) a legkedvezőbb autoregulációs állapotot adja meg, ezzel betegre jellemző, számára legkedvezőbb cerebrális perfúziós nyomást (CPP) is kijelöli [147]. Másként megfogalmazva: pontosítja a betegre jellemző perfúziós nyomás értéket, ami mellett az agyi nyomás-autoreguláció a leghatékosabban működik. Az elmélet gyakorlati alkalmazhatóságára jelenleg is vizsgálatok folynak, miközben az optimális CPP-t meghatározó algoritmusoknak is mind korszerűbb változatai kerülnek használatba.

Külső kamra drén

Az agynyomás csökkentésében az agyvíz elvezetésére is szolgáló aszeptikusan behelyezett külső kamrai drén (External ventricular drain – EVD) alkalmazása széles körben elterjedt eljárás. Az EVD-vel kapcsolatos alapkérdés volt, hogy a drenázst állandóan vagy intermittálóan tartjuk-e fent, illetve, hogy milyen eszközzel és mennyi ideig végezzük azt.

Ajánlás65

Az EVD-t a külső hallójárat és a külső szemzug közötti távolság felezőpontjára (Monro-nyílás vetülete) nullázva állandó túlfolyóval, előre megjelölt magasságú túlfolyóértékkel (terápiás drenázs esetén 5 (max. 15) vízcm, a drén eltávolításának időszakában 20–40 vízcm túlfolyóállítással) javasolt alkalmazni [1, 4, 15, 56–58, 129]. (II)

Ajánlás66

A túlfolyó beállított értéke nem azonos az aktuális ICP értékével. Azt vagy megfelelő szimultán mérőrendszerrel – intraparenchymás monitor vagy kombinált (folyamatosan, beépített nyomásszenzorral mérő, valamint egyidejűleg agyvizet is elvezető) kamrai nyomásmérő/drén –, vagy a rezervoár felé elvezető csap elzárásával (így a lezárt csőrendszer áramlás nélkül a rendszerben lévő hidrosztatikai nyomást méri, ami azonos az aktuális ICP-vel) rendszeresen kell mérni! GCS 6 alatti betegeknél az első 12 órában folyamatos drenázs alkalmazása javasolt [1, 4, 15, 56–58, 129]. (III)

Az EVD-t a jelentősen tágabb, de lehetőség szerint a szubdomináns féltekei oldalkamrába szabad kézi vagy számítógépes navigáció segítségével javasolt bevezetni az orrgyóktól 10 cm-re és a középvonaltól 3 cm-re elhelyezett furatlyukból. A kizárólag e célra dedikált EVD eszközök (és liquorgyűjtő rendszer) használata fogadható el (nem dedikált eszközök: pl. gyermektápszonda, vénakanül, infúziós palack), mert alkalmazásuk csökkenti a fertőzési kockázatot és a malpozíciót. A drenázs 5–7 napot ne haladjon meg, amennyiben hosszabb drenázs szükséges és technikailag lehetséges, antibiotikummal impregnált EVD alkalmazása indokolt. Ha EVD mellett ventriculitis gyanúja merül fel, naponta leoltás és liquorsejtszám-vizsgálat szükséges. Fertőzés gyanúja nélkül is az 5. naptól napi sejtszámelemzés, és emelkedő sejtszám esetén haladéktalan leoltási mintavétel indokolt. A sejtszám emelkedése önmagában szükségessé teszi – ha ez technikailag kivitelezhető – a drénpozíció változtatását (új pozícióba új drén helyezése). Az EVD végleges eltávolításának időszakában, amely gyakran a beteg ébresztésével egybeesik, a magas intracranialis nyomások természeteseek. Ekkor részben a nyomáshullámok elemzése (nyomásmérésre és túlfolyásra egyidejűleg alkalmas szettek esetében) vagy a magas túlfolyón (lásd fent) folyamatos nyitás mellett alkalmazott EVD-alkalmazás javasolt.

Ajánlás67

Ha a beteg állapota magas túlfolyó mellett nem mutat állapotrosszabbodást, illetve jelentős mennyiségű (napi 50 ml-nél több) liquor nem ürül, a drén eltávolítható. A drain eltávolításának biztonságosságát a hőtérekép szemlélteti [58–62]. (III)

Cerebrális perfúziós nyomásmérés

A cerebrális perfúziós nyomás (CPP) alatt az artériás középnyomás és az intracranialis nyomás különbségét, azaz az agyi érhalózatot keresztül mérhető nyomásgradienst követjük. Az agyi beáramlási nyomásnak az artériás középnyomás, míg a kiáramlási nyomásnak a jugularis vénás nyomás felel meg. Koponyaűri nyomásfokozódás esetén (agy térfoglalás) az intracranialis nyomás magasabb a jugularis vénás nyomásnál, ebben az esetben az agyi

perfúziós nyomást az MABP és az ICP határozza meg. Az agyi autoreguláció feladata, hogy az agyi perfúziós nyomás széles tartományban történő változásainak ellenére (hozzávetőlegesen) állandóan tartsa az agyi vérátáramlást. Ez különböző vasomotor mechanizmusokon keresztül a nyomásváltozáshoz illeszkedő agyi cerebrovaszkuláris rezisztencia változással jön létre (nyomás növekedés esetén vasokonstriktió, nyomáscsökkenés esetén vasodilatáció eredményez változatlan véráramlást). Fiziológias körülmények között az agyi vérátáramlás csak akkor változik, ha az agyi perfúziós nyomás az autoreguláció határait átlépi. Koponyasérüléskor az agyi autoreguláció átmenetileg vagy véglegesen károsodhat: ennek köszönhetően a nyomáscsökkenést akár iszkémiát is okozó áramláscsökkenés, a nyomásnövekedést pedig akár az ICP-t súlyosan emelő hyperaemia kísérheti. Mindezt az élettani paraméterek értékelésekor figyelembe kell venni.

Ajánlás68

A súlyos koponya-/agysérültek kezelésénél az ellátási irányelvek által meghatározott agyi perfúziós nyomás monitorozási értékeinek követése és betartása javítja a korai halálozást [1, 52, 63–66]. (IIb)

Az agyi perfúziós nyomást (CPP) – abban az esetben, ha autoregulációs monitorozás (PRx-meghatározás) nem történik –, ajánlott 60 Hgmm felett tartani, az 50 Hgmm alá eső CPP ugyanis rontja a kimenetelt (fokozza az agyszövet iszkémiás károsodásának lehetőségét). A CPP ún. optimális értékének meghatározására az autoreguláció monitorozása ajánlott (nyomás aktív, nyomás passzív fázisok meghatározása). Amennyiben az autoreguláció folyamatos meghatározására nincs lehetőség, és kardiológiai kontraindikációja nincs, az „manuálisan” is megbecsülhető (MAP-challenge). Ennek során rögzítjük a vitális paramétereket (ICP, MAP, CPP), majd a vérnyomás maximum 20 percig tartó, 10 Hgmm-es emelése mellett megfigyeljük a vitális paraméterek változását. A vérnyomás emelkedést követő ICP emelkedés rossz autoregulációs funkcióra utal. Intakt autoreguláció esetén a CPP emelésével ICP csökkenést érhetünk el az autoreguláció következtében történő vazokonstriktiónak köszönhetően [1, 11].

Multiparametrikus monitorozás

Bár eddigi vizsgálatok nem igazolták egyértelműen, hogy a neuromonitorozás önmagában képes lehet a betegek kimenetelét javítani [1, 28, 54, 63, 67–69], a multiparametrikus monitorozás az élettani paraméterek változásán keresztül a diagnosztikus és terápiás döntéshozatal megalapozottságát, pontosságát növeli, szemelőt tartva azon tény, miszerint az egyes monitorozási módszerek mindegyikének vannak hátrányai és potenciális szövődményei.

Ajánlás69

A multiparametrikus monitorozás „advanced cerebral monitoring” magába foglalja a transcranialis doppler/ duplex ultrahangot, a bulbus juguli oximetriát (AV-DO₂), és az agyszöveti partialis oxigénnyomásának meghatározását (PbrO₂). Az AV-DO₂-meghatározás globális, az agyi parenchymás nyomásmonitorozás pedig lokális paraméter [1, 28, 54, 63, 67–69]. (III)

Azon betegeknél, akik esetében a bulbus juguli oximetria vagy az agyi partialis oxigénnyomás-monitorozás eredménye alapján „deszaturálódás” állapítható meg, rosszabb kimenetelre számíthatunk.

További monitorozási lehetőségek magukba foglalják az agy egyes metabolitjainak (glükóz, laktát, piruvát, glutamát) vizsgálatát (agy mikrodialízis), valamint a kérgi léziók kiterjedésének megítélését (electrocorticographia).

Míg a bulbus juguli oximetria és az intraparenchymalis oxigén parciális nyomásmérés a 3–6 hónapos kimenetelt javítja, addig az agyi elektromos depolarizációs hullámok (spreading cortical depression, spreading depolarisation) jelenléte, továbbá az agyi perfúzió egyértelmű zavarai a kimenetelt rontják. Az intracerebrális glutamátszint és az intracerebrális laktát/piruvát arány monitorozásával észlelt kóros eltérések hasonlóan a kimenetelt ronthatják.

Az intracranialis nyomás kimenetelt meghatározó tényezői

A multiparametrikus monitorozás normálértékeinek meghatározása nem egyszerű, és használhatósága kérdéses egy adott érték általános érvényével. Az intracranialis nyomás normálértékét a Monro-pont referenciahelyéhez mérten [lásd fent] 0–10 Hgmm közé teszik. Jelen ismereteink nem igazolnak olyan mérőszámot, vagy referencia-értéket, ami alapján a koponyaűri nyomás emelkedése a kimenetelt meghatározná, anélkül, hogy azt objektíven, akár intraparenchymás vagy agykamrai monitorozással szimultán mérnénk. Sem a CT-vizsgálati eredmények, sem a beteg klinikai állapota nem releváns a koponyaűri nyomásfokozódás vonatkozásában, egyedül a jelentős közép- és alacsony nyomás, illetve a basalis ciszternák elzáródása utalhat a koponyaűri nyomás emelkedésére, de ezek hiányában is fennállhat a kimenetelt rontó koponyaűri nyomásfokozódás.

Ajánlás70

A 22 Hgmm fölötti ICP mindenképpen kezelésre szorul; tartósan 30 Hgmm fölötti nyomásértékek (az ébredési szakot leszámítva) a kimeneteli esélyek romlását eredményezik [1, 52]. (IIb)

Ajánlás71

Ha az ICP több mint egy órán át 20 Hgmm fölött van, akkor a terápia invazivitását mélyíteni kell [1, 52]. (III)

Az optimális szisztolés vérnyomáshatárral kapcsolatban számos információ elérhető, ugyanakkor fontos szem előtt tartani, hogy az aktuális vérnyomásértékeket mindig a MABP és a CPP viszonylatában kell elemezni.

Ajánlás72

A szisztolés vérnyomás 100 Hgmm fölött, MABP 80 Hgmm felett tartandó, amennyiben ez a vérnyomásérték a vérzés progresszióját nem fokozza [1, 11, 64, 130]. (III)

Ajánlás73

Az 50% feletti jugularis vénás szaturáció a letalitást csökkenti, a kimenetelt javítja. Cél a 30 Hgmm fölötti P_{brO_2} tartása, 20 Hgmm alatti érték a letalitást növeli [1, 28, 54, 63, 67–69]. (III)

AZ INTRACRANIÁLIS NYOMÁSCSÖKKENTÉS NÉGYLÉPCSŐS MODELJE**Ajánlás74**

A koponyaűri nyomásfokozódás kezelését III. szintű erősségű ajánlások szerint végzendők [1, 52]. (III)

A kezelés négylépcsős terápiás algoritmusának alapköve az intracranialis nyomás monitorozása, ugyanis jelenleg racionálisabb és a comatózus koponya-/agysérült kimenetelét eredményesebben befolyásoló kezelést, mint az ICP/CPP alapú terápiavezetést, nem tudunk azonosítani. A nyomásmérés történhet parenchymás nyomásmérő eszközzel, illetve akár EVD alkalmazásával is. A dekompresszív craniectomia az agynyomásfokozódás kezelésének lépcsőzetes modelljében jelentős szerepet játszik és a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazást nyert a hagyományos kezelésre nem reagáló agynyomás-fokozódás esetében. Az eddigi klinikai tanulmányok eredményei ellentmondásosak. Az elmúlt években gyakran idézett Rescue-ICP tanulmány eredményei ugyanakkor megerősítik a megfelelő indikációk alapján végzett dekompresszív craniectomia létjogosultságát.

Ajánlás75

Azon betegeknél, akiknél az ICP 22-25 Hgmm fölött van több mint egy órán keresztül a terápiás beavatkozások ellenére, dekompresszív craniectomia a választandó kezelés [52]. (I)

A bifrontális dekompresszív craniectomia nem javítja a kimenetelt azokban a betegeknél, akiknél az ICP 20 Hgmm-en, vagy a feletti értéken van, 15 percnél tovább egy 60 perces periódusban és refrakterek az első vonalbeli kezelésekre.

Ajánlás76

A dekompresszív craniectomia ugyanakkor az intenzív terápiás ellátási igény csökkenését és az intracranialis nyomás kontrollját eredményezi, és szignifikánsan javítja a betegek túlélését és egy évvel a műtét után az életminőséget is 65 éves életkorig [52, 70–72]. (IIa)

Ajánlás 77

Indikációjának fentiek szerinti fennállása esetében, ha térfoglaló elváltozás nincs, azaz a sérülés diffúznak tekinthető, bifrontális craniectomia végzendő, amelynek átmérője minimum 10×10 cm, optimálisan 13×13 cm a szabad csontlebeny mértéke. Uni- vagy bilaterális frontotemporoparietalis dekompresszív craniectomia esetén ugyanezen csontlebeny-méreteket kell elérni [52, 70–72]. (IIb)

Ajánlás 78

A bifrontális beavatkozás során ajánlott a falx átvágása is és a csillag alakú duranyítás. A durazárásnál lehetőség szerint törekedni kell a vízzáró megoldások alkalmazására is, de minden képpen fontos a későbbi cranioplasztika megkönnyítésére a galea és az agy közti „rétegképzés” (Iiodura, periosteum, duroform, Tachosil, etc). Ellenjavallt az eredeti duraseb szoros varratokkal történő zárása [52, 70–72]. (III)

A SÚLYOS KOPONYASÉRÜLT BETEGEK MŰTÉTI INDIKÁCIÓJA ÉS MŰTÉTI KEZELÉSE

Mint az ellátási irányelv korábbi fejezeteiből is kiderül, a potenciálisan magas kockázatú sérültek haladéktalanul megfelelően felszerelt központokba történő szállítása döntő jelentőségű a kimenetel javítása szempontjából. A cél nemcsak a vérömleny mielőbbi eltávolítása, hanem a sérült agy egészének komplex megfigyelése és kezelése. Az alábbiakban ismertetett sebészi indikációk és metodikai javaslatok szinte kizárólag „expert opinion” alapúak, pontos eredményük az intézményi protokollok auditálása során mérhető fel.

Az epidurális haematoma műtéti megoldása

Ajánlás79

Az akut epiduralis haematomák közül azok, amelyeknek térfogata a 30 cm³-t, vagy vastagsága a 15 mm-t meghaladja, és/vagy fokális neurológiai tüneteket mutatnak, sebészi eltávolítást igényelnek, függetlenül a beteg GCS-értékétől. Azok az epiduralis vérömlenyek, amelyek térfogata 30 cm³-nél, vastagsága 15 mm-nél kevesebb, továbbá a középvonal-átnyomás 5 mm alatt van, nem sebészi úton is kezelhetők, ha a beteg GCS értéke 8 feletti, és a vérömlennyel összefüggésbe hozható fokális neurológiai tünet nem észlelhető. Ezen esetben rendszeres ellenőrző koponya CT-vizsgálatokkal történő követés, és rendszeres neurológiai ellenőrzés javasolt olyan centrumokban, ahol az idegsebészeti ellátás és a CT-vizsgálat 24 órában biztosított [1, 17, 39, 40, 42, 53, 98, 113]. (Ic)

Epiduralis vérömlenyek haladéktalan sebészi evakuációja javasolt coma (GCS <9) és/vagy anisocoria és/vagy decerebrációs-decorticációs tónusfokozódás esetén; amennyiben az ellátóhely a fenti speciális követelményeknek nem felel meg, azonnali sürgősségi furatlyukat kell felhelyezni, majd a beteget haladéktalanul neurotraumatológiai centrumba juttatni [1, 17, 39, 40, 42, 53, 98, 113]. Ajánlott a megfelelő méretű, az epiduralis vérömleny határain csontkiöltéseket, nagy csontlebeny esetén megfelelő „Poppen-öltést” lehetővé tevő csontsebkészítése, a vérzésforrás teljes zárása és/vagy a kiöltések után exploratív duranyitás (néhány cm) és subduralis öblítés, majd epiduralis gravitációs drén alkalmazása [1, 17, 39, 40, 42, 53, 98]. A koponyaműtétek esetében „C”-szintű evidencia veti fel az aktív szívódrain alkalmazásának veszélyeit [99, 113].

A SUBDURÁLIS HAEMATOMA MŰTÉTI MEGOLDÁSA

Az akut subdurális haematoma műtéti megoldása

Ajánlás80

Az akut subduralis haematoma műtéti ellátása a beteg GCS-értékétől függetlenül indokolt, ha vastagsága a 10 mm-t meghaladja, vagy a középvonal-átnyomás a CT-vizsgálat eredménye alapján 5 mm-t meghalad, vagy a vérzéshez kapcsolható fokális tünet észlelhető. Minden comatosus – GCS<9– sérültnél, akinek a CT-vizsgálata akut subduralis vérömleny kialakulását mutatta, intracranialis nyomásmonitorozást kell folytatni. Sebészi eltávolítása abban az esetben is szükséges, ha a subduralis haematoma 10 mm-nél kisebb átmérőjű, és a középvonal-átnyomás 5 mm alatti, de a beteg tudatzavarát más tényező biztosan nem magyarázza. Ugyancsak műtéti kezelés szükséges, ha a kórházi felvétel után a GCS-érték 2 vagy több ponttal csökkent, és/vagy a betegnél a pupilladifferencia, és/vagy 20 Hgmm-nél magasabb intracranialis nyomás észlelhető [17, 33, 53, 100–110, 112]. (IIc)

A fenti kritériumok alapján a sebészi eltávolítást igénylő akut subduralis vérzés műtéti kezelését haladéktalanul, tünetes esetben lehetőleg négy órán belül el kell végezni. A halasztott műtéti beavatkozások szignifikánsan rosszabb kimenetellel járnak (a letalitás a háromszorosra nő) [17, 33, 53, 100–110, 112]. Az akut subduralis vérzésben craniotomia készítenendő, melyet a műtéti lelettől függően duraplasztikával és/vagy a csontlebeny visszahelyezésével lehet befejezni. Az akut subduralis vérömlenyek jelentős hányada nem ún. impakt, hanem dinamikus (akcelerációs-decelerációs) mechanizmussal alakul ki. Külön figyelmet kell fordítani a társuló contusiók vérzésekre, diffúz sérülésekre; ezért szoros CT-ellenőrzés, az ICP monitorizálása szükséges (lásd fent), illetve nagyobb szabadsággal kell alkalmazni a craniectomiás feltárást a csontlebeny hasfalba ültetésével vagy ultrafagyasztásával. A gyermekkori subduralis folyadékgyülemek punctióval történő lebocsátása javasolt [17, 33, 53, 100–102].

A krónikus subdurális haematoma műtéti megoldása

A krónikus subduralis haematomák közül sebészileg eltávolítandó a GCS értékétől függetlenül minden olyan vérzés, amelynek [17, 103, 108, 109]:

1. vastagsága a 10 mm-t meghaladja és a teljes félteke nagyobb része felett helyezkedik el,
2. corticalis rajzolat aszimmetriájával jár, és/vagy
3. középvonal átnyomása CT-vizsgálat eredménye alapján 5 mm-t meghaladja és/vagy,
4. fokális tünet észlelhető.

Ajánlás81

A tünetek fennállásának időtartama összefügg a kimenetellel; így a tünetes betegek (pl. epilepszia) mielőbb műtétiileg kezelendők. A betegcsoportban jellemző a thrombocytaaggregáció-gátlók szedése, ezek elhagyása és a hatás elmúlásának kivárása minden nem tünetes esetben, még térfoglaló folyadékgyülemek esetében is erősen ajánlott (II).

Ajánlás82

Nem effektív aggregatiogátlásban lévő betegeknél a műtéti beavatkozás haladéktalanul elvégezhető. Az effektív aggregatiogátlásban lévő betegeknél – heveny sebészi eltávolítást igénylő esetekben – desmopressine acetát (i.v. 0.3-0.5 µg/ttkg bólus) és thrombocyta-szuszpenzió adható. Mindkettő esetében kérdéses azonban a hatékonyság, ezért a hiányukban végzett műtét önmagában nem megkérdőjelezhető. A krónikus subduralis vérzések egy fúrt lyukon keresztül evakuálандók, és öblítés, majd tunelizált, azaz e célra dedikált zárt drénrendszer (tunelizált gravitációs drén + palack) alkalmazása javasolt [108, 109]. (IIb)

Ajánlás83

Recidíva esetén is célszerű az egy (eredeti fúrt lyukon keresztüli ismételt) megoldás keresése, szükség esetén második fúrt lyuk felhelyezése. Craniotomia csak a fenti módon nem kezelhető többszöri kiújulás vagy akut rávérzés esetén javasolt. Anaeszteziológiai szempontból mérlegelendő, hogy – különösen idős betegeken – a helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozások kevesebb szövődménnyel járnak és rövidebb ápolási idővel jellemezhetők [17, 100, 103–110]. (III)

Recidiv CSDH ismételt kiújulásának megelőzésében szerepe lehet az a. meningeal media endovascularis embolisatiojának is [133].

Az állományi vérzés műtéti megoldása

Ajánlás84

A traumás állományi vérzéssel összefüggésbe hozható progresszív neurológiai tünet esetén – ha az intracranialis nyomás növekedése a lege artis nyomáscsökkentő kezeléssel nem kontrollálható –, illetve nem állítható meg, vagy a CT-felvételeken a térfoglaló vérzés hatása észlelhető, a vérömleny sebészileg eltávolítandó. Sebészi kezelés szükséges 20 cm³-> térfogatú frontális, vagy temporalis contusió vérzett betegeknél – ha 50 cm³-nél nagyobb térfogatú a vérzés – ha a GCS érték 6 és 8 közötti, és a középvonal-átnyomás 5 mm vagy afölötti, és/vagy bármely lokalizációban a CT-felvételeken cisternalis kompresszió észlelhető [17, 53, 101, 103]. (IV)

Abban az esetben, ha az állományi vérzés neurológiai tüneteket nem okoz, az ICP 20 Hgmm alatti, és a CT-felvételeken a vérzésnek érdemi térfoglaló hatása nem látszik, intenzív osztályon történő monitorozás és ismételt kontroll-CT-felvételek mellett a nem sebészi kezelés alkalmazása javasolt [17, 53, 101, 103]. A traumás intracerebrális vérzések szoros követésével a műtéti kezelés esélye csökken. A STICH tanulmány eredményei alapján a túlélés, és az életminőség vonatkozásában a sebészi kezelés javíthatja a kimenetelt, ezért körjelzéstani érvelés alapján célszerű a műtéti kezelést az első 24–48 órában elvégezni.

A felsorolt műtéti indikációk alapján végzett beavatkozások során craniotomia vagy preemptív / preventív craniectomia javasolt a térfoglaló állományi vérzés eltávolításával. A sérülést követő 48 órán belül választható bifrontális (vagy frontotemporo-parietális, egy- vagy kétoldali) dekompesszív craniectomia – vascularis alagútképzéssel vagy anélkül – azon sérültekben, ahol diffúz, a szakma szabályai szerinti – az ICP kezelésére vonatkozó, mellékelt terápiás algoritmus gondos betartásával végzett – kezelésre nem reagáló poszttraumás agyödema és következményes intracranialis hipertenzió alakul ki. A kezelhetetlen ICP, illetve diffúz parenchymalaesio, valamint befolyásolhatatlan transtentorialis herniatio klinikai és radiológiai jele esetén dekompesszív sebészi megoldás javasolt – ebbe beleértve a subtemporalis dekompessziót, temporalis lobectomiát és hemisphaerialis dekompesszív craniectomiát is. A 65 év felett életkor, valamint az agytörzsi sérülés a dekompesszív craniectomia kontraindikációját képezi [17, 53, 101, 103].

Sebészi kezelés indokolt a traumás hátsó scala elváltozások esetén, abban az esetben, ahol a CT térfoglaló elváltozást igazol, vagy az elváltozásra visszavezethető a neurológiai állapotromlás. Azon esetekben, ahol CT-vel igazolt hátsó scalai vérömleny térfoglaló hatással nem bír (10 cm^3 >, 1 cm >), és a vérzés tüneteket nem okoz, szoros követéssel, rendszeres ellenőrző CT-vizsgálatok mellett nem sebészi úton is kezelhetők [17, 103, 111–115]. A suboccipitalis craniectomy a leggyakrabban alkalmazott és ajánlott műtéttechnikai eljárás [17, 103, 111–115]. Minden 70 életév feletti intracranial vérzéssel járó sérülés esetében, ahol 2 cm-et meghaladó középvonali dislocatio-, többszörös subfalcis secunder bevézések és/vagy agytörzsi vérzések jelennek meg a műtėti beavatkozás kontraindikált.

Az impressziós koponyatörés műtėti megoldása

Az impressziós koponyatörések sebészi kezelése a koponyacsont szélességét meghaladó mértékű, nyílt sérülések esetén indokolt.

A nyílt impressziós koponyatörés műtėti megoldása

Ajánlás85

A nyílt impressziós koponyacsonttörések kizárólag akkor kezelhetők nem sebészi úton, ha a durasérülés klinikai és radiológiai bizonyítékai hiányoznak, nincs szignifikáns méretű társuló intracranialis vérzés, a benyomódás mértéke 1 cm alatt van. (IV)

Ajánlás86

A nyílt impressziós koponyacsonttörések szintén konzervatíván kezelhetők abban az esetben, amennyiben a frontális sinus nem sérült, nincs durva kozmetikai deformitás, nincs nyilvánvaló sebfertőződési jel, nem áll fenn pneumocephalus, és nincs jel durva szennyeződésre. A műtėti ellátás során a szennyeződött csont, dura vagy agyrészeket rezekálni kell. A durazárás autológ, vagy heterológ pótlás mellett vizzáró formában történjen. Bármilyen sebészi eljárást is választunk, a nyitott koponyasérülések esetében az antibiotikumok (harmadik generációs cefalosporin), gondos hidrogén-peroxid és Betadine alkalmazása mindenképpen kötelező [17, 103, 116–118]. (IV)

Ajánlás87

A gyermekkori impressziók, fúrt lyukból történő kiemelése (pingponglabdatorés) javasolt [17, 103, 116–118]. (IV)

A ZÁRT IMPRESSZIÓS KOPONYATÖRÉS MŰTÉTİ MEGOLDÁSA

Ajánlás88

Nem indokolt a zárt impressziós koponyatörések sebészi kezelése abban az esetben, ha a törés kiváltotta neurológiai tünet, epilepszia és olyan kozmetikai deformitás nincs, mely műtėti kezelést egyébként indokolna. A csontszélességet meghaladó mértékű zárt impressziós törések műtėti kezelése tünetek hiányában is választható megoldás, egyén elbírálást indokol [17, 103, 116–118]. (IV)

Az infekciómegelőzés érdekében javasolt a nyílt sérülések mielőbbi, nyolc órán belüli sebészi kezelése [17, 103, 116–118]. Javasolt a csontfragmentum kiemelése és a debridement. A csontfragmentumok visszahelyezése – fertőzés jele nélkül – választható megoldás. Laterobasalis törések esetén ahol, minimális liquorcsorgás észlelhető és nincs agyidegsérülés, antibiotikus profilaxis mellett konzervatív terápia javasolt. Duraplastica konzervatív kezelés mellett nem gyógyuló sérülések esetén javasolt.

POSZTOPERATÍV TEENDŐK

A posztoperatív teendők elsősorban az intenzív terápiás megfigyelést és kezelést foglalják magukban, melyekben döntő a megfelelő ICP, MABP, azaz a CPP biztosítására. Ugyancsak a korábbi ajánlások (Ajánlás52, Ajánlás81, Ajánlás88) foglalkoznak az epilepszia prevenciójának és kezelésének kérdésével, a további fejezetekben pedig a maradványkárosodások rehabilitációjának kérdéskörét is érinti az ajánlás. Az antikoaguláció szempontjából a koponyasérültek a sérülésük jellege, és az inaktivitásuk miatt fokozott kockázatú csoportot képeznek, ugyanakkor

a kontúziós és burki vérzések kiújulása és progressziójának veszélye miatt az akut szakban az alacsony molekulású heparinszármazékok nem alkalmazhatók (erről is külön fejezetben értekezünk).

Ajánlás89

Az akut szakaszban (0-7. nap) intermittáló pneumatikus kompresszió, kompressziós harisnya alkalmazása javasolt, ugyanakkor a CT-követés mellett növekedést bizonyosan nem mutató vérzések (stabilizációs CT) esetén az LMWH-terápia preventív adagokkal már a 72. óra után elkezdhető [1, 92, 93]. (III)

Ajánlás 90

A koponyasérültek fizikai aktivitásának megőrzésére a mielőbbi passzív tornáztatás, a megőrzött funkciók további fejlesztése, a lehetőség szerinti mielőbbi mobilizálása szükséges [17, 43, 87, 102, 119]. (IIb)

A koponyasérültek akut és krónikus ellátásba javasolt a rehabilitációs szakemberek (szakorvos, gyógytornász) folyamatos bevonása, és közösen a diagnosztikus és terápiás szükségletek meghatározása. A rehabilitáció fontosságát, menetét rehabilitációs szakembernek kell ismernie, és a rehabilitációs célt megterveznie. [166]

Ajánlás91

A korai/késői poszttraumás szövődmények morbiditása/letalitásának csökkentése tekintetében különös jelentőséggel bír az enyhe koponyasérültek számára a távozáskor biztosított felvilágosító tájékoztató [1, 35, 120]. (III)

A koponyasérülteket és hozzátartozókat a sérülés fokától függetlenül rehabilitációs szakembernek részletes tájékoztatásban kell részesíteni, érintve a rehabilitáció fontosságát, menetét, rehabilitációs célt kitűzve. Ismertetni kell a sérülés jellegét, fokát, a potenciális kimenetelt (maradványtünetek, javulásuk foka-lehetősége), a rehabilitáció és a gondozás fontosságát és menetét.

A felvilágosító tájékoztató magában foglalja többek között az agysérültek rehabilitációjában jártas szakemberhez történő irányítást.

A SÚLYOS KOPONYA-, ÉS AGYSÉRÜLT BETEGEK NEUROREHABILITÁCIÓJA

A koponyasérültek fizikális és kognitív sérülésének csökkentése az interdiszciplináris kezelésük egyik célja, melyhez fizioterápiás eszközöket, szakszemélyzetet szükséges igénybe venni. A kognitív károsodás mértékét csökkentheti az ún. „enriched environment” alkalmazása, a hang- és képingerek, szín- és tárgygazdag környezet biztosítása. A koponyasérültek rehabilitációja az intenzív ápolási szakaszban megkezdődik, a fizikai és kognitív károsodásuk csökkentését, képességeik helyreállítását, az elvesztett képességeik pótlására szolgáló funkciók megtanítását célozza. A képességek fejlesztése valójában a poszttraumás második év végéig várható; a kialakított képességek megőrzése további kezelést igényel.

Ajánlás92

A rehabilitáció mind a koponyasérültek morbiditásának, mind késői letalitásának csökkentése szempontjából jelentős, ráadásul gazdasági szerepe/költséghatékonysága is kiemelendő [1, 43]. (III)

A súlyos koponyasérültek rendszeres idegsebészeti kontrollja, gondozása szükséges; megfelelően felállított kimeneteli kritériumok alkalmazása, például kibővített Glasgow Outcome Scale (GOS-E érték), QUOLIBRI, más kimenetelt mérő módszerek szisztematikus alkalmazása javalt.

Ajánlás93

Minden ellátó régió számára javasolt a gondozási rendszer és hálózat kidolgozása, a képalkotó, neuropszichológiai, neurológiai és endokrin kontrollvizsgálat megszervezése [1, 43, 101]. (III)

Mivel a koponya-/agysérültek közül megjósolhatatlan, hogy ki számíthat az összesen 25–40% valószínűséggel jelentkező endokrin deficit kialakulására, ezért minden súlyos, illetve minden panaszos közép- és enyhe sérült endokrin követése javasolt, legalább évenként egy alkalommal, legalább három éven át [43, 121, 122]. A poszttraumás – malreszorptív – hydrocephalus a korai, illetve késői gondozási szakaszban létrejöhethet, kizárására rendszeres képalkotó kontrollvizsgálatok szolgálnak. A felépülést követő alvászavarok, lelki problémák (beilleszkedés, magatartászavar), „syndrome of the trephined”, a krónikus traumatikus encephalopathia (CTE) kialakulásának lehetősége miatt neuropszichológiai követés szükséges. A poszttraumás epilepszia kialakulására, kezelésére vonatkozóan a fenti szakaszokra utalunk. A definíció szerint enyhén minősített koponyasérülteknél is javasolt néhány napos (1–3 hét) pihenés alkalmazása, és ügyelni kell a koponyasérülés ismétlődésének elkerülésére; legalább három hétig az aktív

sportolás kerülendő, különösen kontakt sportok esetén. Ismételt enyhe sérülés három hónapos szigorú kíméletet (sportolás, sérülésismétlődési veszélyhelyzetek kerülése) kíván.

Ajánlás94

Panaszos enyhe sérültek esetében is ajánlott az endokrinológiai vizsgálat elvégzése (elsősorban GH deficit valószínű), illetve szóba jöhet MR-vizsgálat elvégzése hemoszenzitív modalitásokkal [102, 103]. (III)

A fentiekkel összhangban a különböző súlyosságú koponyasérülések gyógyhajlama és tartama eltér. Enyhe sérülés esetén postconcussiv szindróma kialakulása, poszttraumás distressz szindróma létrejötte (fizikai és lelki trauma, „hendi kepp-megélés” okán) elhúzódó gyógyulást eredményez. Ilyen esetben a nyolc napon túli gyógyulás jogi határának objektív megállapítása különösen nehéz, ajánlható azonban e célra objektív, komplex neuropszichológiai tesztek, koponya-MRI, valamint endokrin szakvizsgálat elvégzése, melyek bármelyikének pozitivitása alátámasztja a nyolc napon túl gyógyuló minősítést (a neuropszichológiai tesztek esetében a premorbid személyiség struktúrabefolyásoló szerepét szem előtt szükséges tartani).

Ajánlás95

A sérülés/kezelés várható kimenetelének megítélése az akut szakaszban nem tekinthető kellően megalapozottnak, ezért arról közelítően pontos képet csak a fent részletezett gondozási szakaszokban kaphatunk [1, 17, 103]. (III)

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az ellátókkal szemben támasztott követelmények akkor lehetnek reálisak, ha nem kívánja tőlük a rendszer, hogy kompetencia szintjükön felül teljesítsenek. A korábbiakban már lefektetett, kompetencia köröknek megfelelő ellátás ismételt hangsúlyozása talán nem tekinthető indokolatlan redundáns közlésnek. A *magas kockázatú koponyasérültek* definitív ellátása és megfigyelése olyan intézményben kell, hogy történjen, amelyek szervezett idegsebészeti háttérrel rendelkeznek, azon belül balesetsebészettel, továbbá 1 órán belül elérhető idegsebészeti szolgálattal, folyamatosan rendelkezésre álló műtő-, intenzív ellátás-, és a neurotraumatológiai betegek ellátásához szükséges laboratóriumi háttérrel, valamint 24/168 hozzáférhetőségű CT-vizsgálati lehetőséggel, ahol a leletkiadás 1 órán belül megoldott.

Olyan, távol eső vagy időszakosan rossz időjárási körülmények között el nem érhető helyeken, ahol az idegsebész 45 percen belül nem elérhető, olyan sebésznek kell elérhetőnek lennie, aki az akut idegsebészeti vizsgálatot és az azonnali sürgősségi beavatkozásokat elindítását képes elvégezni, illetve megfelelően képes a további betegút megszervezésére, valamint képesnek kell lennie, hogy egy romló tudatállapotú betegnél sürgősségi furatlyukat helyezzen fel.

Magyarországon 4 városban (Budapesten az OORI, valamint Szeged, Debrecen, Pécs esetében a Klinikák) súlyos agysérültek rehabilitációjával foglalkozó osztályok működnek, de telefon konzultáció alapján bárholnan elérhető konzílium.

A képző diagnosztikai eszközök és idegsebész/neurotraumatológiai beavatkozásban jártas balesetsebész elérhetősége 24 órán át biztosított.

Ilyen feltételeknek meg nem felelő intézménybe csak olyan vis major helyzetben lehet GCS13 alatti sérültet szállítani, ha technikai okok, a beteg állapota vagy a mentőszemélyzet kompetencia szintje miatt a továbbszállítás a beteg állapotának alakulását veszélyeztetné. A fogadó intézmény kompetenciájába tartozik a sérültek átvétele, a vis major okból átvett sérültek állapotának stabilizálása, a továbbszállítás feltételeinek biztosítása és megszervezése.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Ahhoz, hogy az ellátási irányelvek gyakorlati betartása a koponya-agysérültek magyarországi kezelésében megvalósuljon, elengedhetetlen, hogy a betegutakat az ellátás szervezői folyamatosan figyelemmel kísérjék, szükség esetén a felelősségi szinteket a kompetencia szinteknek megfelelően újra meghatározzák. A koponya-agysérültek, de tágabb értelemben a sürgősségi beavatkozást és neuro-intenzív háttérrel igénylő más kórképek ellátásában akkor számíthatunk pozitív változásra, ha az egészségügyi szakmai irányelv alapján alapvető személtváltás következik be a sérültek kezelésében. A XXI. században cél az, hogy minden sérülés a megfelelő progresszivitási szinten kerüljön ellátásra, ugyanis a modern orvoslás egyrészt high tech

centrumokba tereli a komoly szakmai és eszköz-potenciált követelő eseteket, másrészt pedig nem a vérzések mielőbbi evakuációja az ellátás célja, hanem ezen túlmenően a sérült agy egészének, majd a sérült ember kognitív, szociális kapcsolatainak kezelését, helyreállítását célzó komplex ellátást végzünk.

Elemi feltétele a korszerű ellátás megteremtésének és az ellátási irányelvek érvényesítésének a korszerű légiszállítás időjárási körülményektől független biztosítása, a földi szállítás korszerűsítése, a kompetencia szintű betegellátás fent részletezett elveinek megfelelően szervezett betegutak biztosítása.

E célt szolgálják az 1.1. pontban felsorolt követelmények és az 1.3. alatt részletezettek, valamint így használhatók hatékonyan a közelmúlt komplex rehabilitációs intézményi fejlesztései is.

1.3. Az ellátók egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A súlyos koponyaagysérültek túlnyomó többsége szocio-ökonómiai szempontból hátrányos vagy közel hátrányos helyzetű, sérülésekor vagy szerzetten, vagy kialakultan korlátozott kognitív képességekkel rendelkezik (intoxikált). Mivel a túlélők gyakran stigmatizáltak érzik magukat, az advokát (ügyvéd) csoportok más területekhez képest kevésbé jellemzőek és kevésbé aktívak. Mindez további súlyos felelősséget ró mind az ellátás szervezőire, mind az egészségügyi ellátókra, s ennek a felelősségnek a szellemében szükséges a jelen ellátási irányelvek alkalmazását is komolyan venni.

1.4. Egyéb feltételek

A különböző súlyosságú koponya-/agysérültek ellátásával kapcsolatban az ellátási irányelvek fontossága mellett szükséges hangsúlyozni, hogy önmagában az irányelvek közzététele és a megfelelő audit rendszerek, valamint az irányelvek betartását ellenőrző szakfelügyelői hálózat működése az ellátás minőségében javulást hozhat.

A súlyos koponyasérültek ellátására vonatkozó irányelvek hátterében csak néhány esetben állnak olyan fokú tudományos bizonyítékok, amelyek alapján biztosan meghatározható lenne bizonyos tevékenységek káros, vagy bizonyos tevékenységek elmaradásának káros volta. Alapvető elvárás ugyanakkor, hogy az egészségügyi szakmai irányelv alapján történő regionális, illetve intézményi protokoll-elkészítés, továbbá alapkövetelmény a protokollokon alapuló rendszeres audit, a munka önértékelése, illetve a szakmapolitikai szervezetek általi külső audit.

Továbbá, koncepciónk szerint, feltétlenül szükséges minden egyes esetben a protokolloktól történő eltérésnek a beteg kórtörténetében való rögzítése, beleértve az eltérés részletes indoklását.

Ahhoz, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelvben leírt, a nemzetközi ellátási irányelvekkel összhangban megfogalmazott ellátási irányelvek szerint történjen a hazai betegellátás, elengedhetetlen, hogy a legsúlyosabb betegeket kezelő központok finanszírozása és felszerelése (pl. esetfinanszírozottá tett monitoreszközök, TVK (Teljesítmény Volumen Korlát) mentessé váló súlyos agysérültellátás) kedvező irányba változzon és az ellátást biztosító betegutak, valamint ellátóhelyek rendszeres szakmai auditáláson menjenek keresztül.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. tájékoztató: SIBICC súlyos TBI algoritmusok, figyelmeztető/tájékoztató lap koponyasérültek számára

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlap

Nem készült.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A koponyasérülés súlyosságának meghatározása

2.4. Algoritmusok

1. ábra: NEXUS kritériumok, nyaki gerinc védelem

2. ábra: Ambuláns fejsérültek

3. ábra: Antikoaguláns beteg

4. ábra: Trombocita aggregáció gátló szedése

5. ábra: Politraumtízalt súlyos koponyasérült

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Prehospitális ellátás

A hívás és a helyszínre érkezés között sérültenként eltelt idők összege/esetek száma **(15-30 perc)**

A helyszínre érkezés és az első ellátó helyre történő érkezés sérültenkénti idejének összege/esetek száma **(60-120 perc)**

Hypoxiás esetek száma ($SO_2 < 92\%$ ³5 perc)/összes esetek száma **(kevesebb, mint 10%)**

Hypotensios esetek száma (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm ³ 5 perc)/összes esetek száma **(kevesebb, mint 10%)**
Fenti indikátorok betartása a prehospitális másodlagos károsodások megelőzésével hozható összefüggésbe.

Hospitalis ellátás

Esetek száma/év/kórház **(GCS 13 alatti 10 felett vagy 5 alatt)**

Kórházban meghalt esetek száma/összes esetek száma **(35% alatt)**

ICP-mérés száma/esetek száma **(több, mint 80%)**

Artériás vérnyomásmérés száma/esetek száma **(több, mint 80%)**

Nem frontális szarvba behelyezett kamradrainek száma/traumás betegeknek behelyezett összes kamradrainek száma **(kevesebb, mint 10%)**

Fenti indikátorok betartása a hospitális ellátás szerkezetének és gyakorlatának megfelelőségével, az irányelv követés minőségével hozható összefüggésbe.

A sérülés és az első CT-vizsgálat között betegenként eltelt idő összege/esetek száma **(kevesebb, mint 120 perc)**

Acut műtétek esetén a sérülés és a műtét kezdete között eltelt idő összege/a műtétek számával **(kevesebb, mint 150 perc)**

Fenti indikátorok betartása a prehospitális-hospitális ellátás kapcsolat szerkezetének és gyakorlatának megfelelőségével (ellátási logisztika), az irányelv követés minőségével hozható összefüggésbe.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügy szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium elnöke kijelöli a fejlesztő csoportot, illetve jóváhagyja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

Irodalom beválasztási módszerek

Jelen interkollegiális/multidiszciplináris egészségügyi szakmai irányelv összeállításának metodikai alapjait a Brain Trauma Foundation (BTF) által 2016-ban közzétett „Guidelines For the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition” munka szolgáltatta. Ezen irányelv került kiegészítésre az acute traumatic brain injury (CRASH-3) trial-, a World Society of Emergency Surgery valamint a Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) konszenzusok-, az Országos Mentőszolgálat-, az Aneszteziológia és Intenzív Terápiás-, és sürgősségi orvostani szakmai kollégiumok ide vonatkozó ajánlásaival. Az egyes tanulmányok minőségi elemzésének elvei, valamint a szerzők véleményegyeztetésének metodikája vonatkozásában a megfelelő irodalmi hivatkozásokra utalunk. Klasszikus értelemben az irányelv összeállítása az ún. „systematic review” módszertannak megfelelően történt, a tanulmányok minősége alapján két-két opponens első, második vagy harmadik osztályúnak minősítette a tanulmányokat. Az első osztály a legmagasabb, és csak jó minőségű randomizált tanulmányokat (randomizált klinikai vizsgálat, RKV) tartalmaz. Második osztályba közepes minőségű RKV-k és jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll tanulmányok foglaltatnak, a harmadik csoportban pedig a legalacsonyabb minőségű, alacsony kvalitású RKV-k, közepes, vagy gyenge minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll tanulmányok, esetsorozatok és más non-komparatív tervezésű tanulmányok tartoztak. Ha két reviewer nem értett egyet, a harmadik reviewer döntött a besorolásban. A hazai ellátási irányelv összeállításánál további közzétett forrásokat vezettünk be, melyek értelmezését konszenzus alapon végezte el a fejlesztő csoport. E források közül kiemelendő a koponya/agysérültek hazai ellátási irányelveinek utolsó érvényes változata, illetve a szakma képviselőinek kollektív tudása („expert opinion”). Ha az egyes ajánlások között egy eljárásra vonatkozóan a besorolás szintjét illetően nézetkülönbség volt tapasztalható, az eljárás az alacsonyabb szintű rangsorolást kapta. A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján az ajánlásoknak három szintjét különböztettük meg. *I. szint:* magas minőségű; *IIa szint:* közepes minőségű; *IIb és III. szint:* alacsony minőségű bizonyítékokon alapul. Az irányelv kidolgozása során a bizottság a legfrissebb tudományos bizonyítékokon alapuló nemzetközi ellátási irányelv adatainak áttekintése után az irányelv szerkezetét úgy alakította ki, hogy a BTF irányelvében nem érintett, ugyanakkor a bizottság által elengedhetetlenül az irányelv részeként meghatározott területeket külön kiegészítésként, külön pontokban csatolta az irányelvhez, miközben ezeken a területeken az irányelvek előkészítésénél a tudományos bizonyíték mérlegelését és súlyozását a BTF elvei alapján végezte el.

IX. IRODALOM

- [1] Carney N, et al.: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery (2016).
- [2] Brain Trauma. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. J Neurotrauma; 24(Suppl 1):S21-25 (2007).
- [3] Trauma, A.C.o.S.C.o.: Best practices in the management of traumatic brain injury. 2015).
- [4] Lee JC, et al.: An analysis of Brain Trauma Foundation traumatic brain injury guideline compliance and patient outcome. Injury; 46:854-8 (2006).
- [5] Pitts LH, Ojemann RG, Quest DO.: Neurotrauma Care and the Neurosurgeon: A Statement from the Joint Section on Trauma of the AANS and CNS. Journal of Neurosurgery; 67:783-5 (1987).
- [6] Shackford SR.: Impact of a Trauma System on Outcome of Severely Injured Patients. Archives of Surgery; 122: 523 (1987).
- [7] Hoyt DB.: The Impact of In-House Surgeons and Operating Room Resuscitation on Outcome of Traumatic Injuries. Archives of Surgery; 124:906 (1989).
- [8] Campbell S, Watkins G, Kreis D.: Preventable deaths in a self-designated trauma system. The American surgeon; 55:478-480 (1989).
- [9] Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, Watts DD, Force INT.: Management of brain-injured patients by an evidencebased medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. The Journal of trauma; 56:492-9; discussion 499-500 (2006).
- [10] Sultan HY, Boyle A, Pereira M, Antoun N, Maimaris C. Application of the Canadian CT head rules in managing minor head injuries in a UK emergency department: implications for the implementation of the NICE guidelines. Emergency medicine journal EMJ; 21:420-5 (2006).
- [11] Hodgkinson S, et al.: Early management of head injury: summary of updated NICE guidance. BMJ; 348, g104 (2014).
- [12] Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW.: Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added Dextran: A controlled trial. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care; 34:622-33 (1993).
- [13] PHTLS Basic and Advanced Pre-Hospital Trauma Life Support Third Edition PHTLS Committee of the NAEMT in Cooperation with The Committee on Trauma of The American College of Surgeons Mosby Lifeline PHTLS Basic and Advanced Pre-Hospital Trauma Life Support Third Edition 396 pp £25.500-8151-6333-90815163339. Emergency Nurse; 3:26-26 (1996).
- [14] Surgeons A.C.o.: Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual (2018).
- [15] Davis T, Ings A.: National Institute of Health, Care, E. Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. NICE guideline CG 176). Archives of disease in childhood. Education and practice edition; 100:97-100 (2015).
- [16] Greenberg MS.: Handbook of Neurosurgery (1996).
- [17] Buki A, Barzo P.: A központi idegrendszer sebészete. In: Sebészet 7. átdolg. kiad. Szerk.: Gaál Cs. Medicina. (2009).
- [18] Mendelow AD, et al.: Risks of intracranial haematoma in head injured adults. British medical journal; 287: 1173-6 (1998).
- [19] Masters SJ, et al.: Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. The New England Journal of Medicine; 316:84-91 (1987).
- [20] Teasdale GM, et al.: Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries. BMJ; 300:363-7 (1990).
- [21] Borczuk P.: Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. Ann Emerg Med; 25:731-6 (1995).
- [22] Hofman PA, Nelemans P, Kemerink GJ, Wilmink JT: Value of radiological diagnosis of skull fracture in the management of mild head injury: meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 68:416-22 (2000).
- [23] Nee PA, Hadfield JM, Yates DW, Faragher EB.: Significance of vomiting after head injury. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 66:470-3 (1999).
- [24] Hackbarth RM, et al.: Survival and functional outcome in pediatric traumatic brain injury: a retrospective review and analysis of predictive factors. Crit Care Med; 30: 1630-5 (2002).

- [25] Marion DW, Carlier PM.: Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*; 36:89–95 (1994).
- [26] Servadei F, et al.: Importance of a reliable admission Glasgow Coma Scale score for determining the need for evacuation of posttraumatic subdural hematomas: a prospective study of 65 patients. *The Journal of Trauma*; 44:868–73 (1998).
- [27] Compagnone C, et al.: Patients with moderate head injury: a prospective multicenter study of 315 patients. *Neurosurgery*; 64:690–6 (2009).
- [28] Saatman KE, et al.: Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*; 25:719–38 (2008).
- [29] Murray GD, et al.: Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*; 24:329–37 (2007).
- [30] Bullock R, Teasdale G.: ABC of major trauma. Head injuries-I. *BMJ*; 300:1515–8 (1990).
- [31] Bullock R, Teasdale G.: ABC of major trauma. Head injuries-II. *BMJ*; 300:1576–9 (1990).
- [32] Foundation BT, Surgeons, A.A.O.N., Surgeons, C.o.N.: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*; 24(Suppl):1–106 (2007).
- [33] Le TH, Gean AD.: Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J Med*; 76:145–62 (2009).
- [34] Jagoda AS, et al.: Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *J Emerg Nurs*; 35:e5–40 (2009).
- [35] Steyerberg EW, et al.: Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*; 5:165 (2008).
- [36] Lee H, et al.: Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma*; 25:1049–56 (2008).
- [37] Muller K, et al.: S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma*; 62:1452–6 (2007).
- [38] Johnson DL, Krishnamurthy S.: Send Severely HeadInjured Children to a Pediatric Trauma Center. *Pediatric Neurosurgery*; 25:309–14 (2008).
- [39] Bejjani GK, Donahue DJ, Rusin J, Broemeling LD.: Radiological and Clinical Criteria for the Management of Epidural Hematomas in Children. *Pediatric Neurosurgery*; 25:302–8 (2008).
- [40] Singounas EG, Volikas ZG.: Epidural Haematoma in a Paediatric Population. *Pediatric Neurosurgery*; 11:250–4 (2008).
- [41] Berger RP, et al.: Identification of inflicted traumatic brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers: a possible screening tool. *Pediatrics*; 117:325–32 (2006).
- [42] Besenski N.: Traumatic injuries: imaging of head injuries. *Eur Radiol*; 12:1237–52 (2002).
- [43] Management of Concussion/m, T.B.I.W.G. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation research and development*; 46:CP1–68 (2009).
- [44] Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, Yanaka K, Nose T.: Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 74: 1571–3 (2003).
- [45] Claassen J, Hansen HC.: Early recovery after closed traumatic head injury: somatosensory evoked potentials and clinical findings. *Crit Care Med*; 29:494–502 (2001).
- [46] Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI.: Neuro pathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology*; 56:486–90 (2001).
- [47] Adams JH, Graham DI, Jennett B.: The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain: a journal of neurology*; 123:1327–38 (2000).
- [48] Hattori N, et al.: Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med*; 44:1709–16 (2003).
- [49] Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW.: Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr*; 27:5–11 (2003).
- [50] Firsching R, Woischneck D, Klein S, Ludwig K, Dohring W.: Brain stem lesions after head injury. *Neurol Res*; 24:145–6 (2002).
- [51] Austarheim K.: Delayed Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*; 38:177–85 (2009).
- [52] Hutchinson PJ, et al.: Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*; 375:1119–30 (2016)

- [53] Paci GM, et al.: Preemptive craniectomy with craniotomy: what role in the management of severe traumatic brain injury? *J Trauma*; 67:531–6 (2009).
- [54] Maas AI, Schouten JW, Stocchetti N, Bullock R, Ghajar J.: Questioning the value of intracranial pressure. ICP monitoring in patients with brain injuries. *J Trauma*; 65: 966–78 (2008).
- [55] McHugh GS, et al.: Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*; 24:287–93 (2007).
- [56] Holloway KL, et al.: Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *Journal of Neurosurgery*; 85:419–24 (1996).
- [57] Ghajar J, et al.: Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Critical Care Medicine*; 23:560–7 (1995).
- [58] Paramore CG, Turner DA: Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochirurgica*; 127:79–84 (1994).
- [59] Bader MK, Littlejohns L, Palmer S.: Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: In search of a 0% infection rate. *Heart & Lung: The Journal of Akute and Critical Care* 24:166–72 (1995).
- [60] Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH.: Effect of Hyperventilation, Mannitol, and Ventriculostomy Drainage on Cerebral Blood Flow after Head Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*; 39:1091–9 (1995).
- [61] Friedman WA, Vries JK.: Percutaneous tunnel ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery*; 53:662–5 (1980).
- [62] Smith RW, Alksne JF.: Infections complicating the use of external ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery*; 44:567–70 (1976).
- [63] Timofeev I, et al.: Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain: a journal of neurology*; 134:484–94 (2011).
- [64] Bratton SL, et al.: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*; 24(Suppl 1):S7–13 (2007).
- [65] Butcher I, et al.: Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*; 24:294–302 (2007).
- [66] Daley ML, Piper I.: Monitoring, Intracranial Pressure. in *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. Wiley-Blackwell, (2006).
- [67] Della Corte, F, et al.: Quantitative cerebral blood flow and metabolism determination in the first 48 hours after severe head injury with a new dynamic SPECT device. *Acta Neurochir Wien*; 139:636-41; discussion 641–32 (1997).
- [68] Schneider GH, von Helden A, Lanksch WR, Unterberg A. Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients – therapeutic implications. *Acta Neurochir Wien*; 134:71-5 (1995).
- [69] Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK.: Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews. Neurology*; 9:231-6 (2013).
- [70] Taylor, A, et al.: A randomized trial of very early Decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Child's Nervous System*; 17:154–62 (2001).
- [71] Csóka A, Nagy L, Pentelényi T.: “Vascular Tunnel” Formation to Improve the Effect of Decompressive Craniectomy in the Treatment of Brain Swelling caused by Trauma and Hypoxia. *Acta Neurochirurgica*; 143: 173–5 (2001).
- [72] Horn P, Münch E.: Management of Severe Traumatic Brain Injury by Decompressive Craniectomy. *Neurosurgery*; 49:226 (2001).
- [73] Povlishock JT, Wei EP.: Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*; 26:333–40 (2009).
- [74] Maxwell WL, et al.: Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma*; 22:873–84 (2005).
- [75] Ueda Y, Suehiro E, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT.: Uncomplicated rapid posthypothermic rewarming alters cerebrovascular responsiveness. *Stroke*; 35:601–6 (2004).
- [76] Clifton GL.: Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care*; 10: 116–9 (2004).
- [77] Feldman Z, Reichenthal E, Zachari Z, Shapira Y, Artru AA.: Mannitol, Intracranial Pressure and Vasogenic Edema. *Neurosurgery*; 36:1236–7 (1995).
- [78] Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH.: Hypertonic saline. 7.5% versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *The Journal of trauma*; 35:344–8 (1993)

- [79] Jordan KG.: Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. *Neurol Clin*; 13:579–626 (1995).
- [80] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R.: Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*; 7:72841 (2008).
- [81] Hsiang JK, et al.: Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med*; 22:1471–6 (1994).
- [82] Bullock R.: Opportunities for neuroprotective drugs in clinical management of head injury. *J Emerg Med*; 11 (Suppl 1):23–30 (1993).
- [83] Hesdorffer DC, Ghajar J.: Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma*; 63:841–7 (2007).
- [84] Alderson P, Roberts I.: Corticosteroids for acute traumatic brain injury. in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley-Blackwell, (2005).
- [85] Alderson P, Roberts I.: Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*; 314:1855 (1997).
- [86] Loughhead MG.: Brain resuscitation and protection. *The Medical journal of Australia*; 148:458–66 (1988).
- [87] Formisano R, et al.: Clinical predictors and neuropsychological outcome in severe traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir Wien*; 146:457–62 (2004).
- [88] Ott L, Annis KIM, Hatton J, McClain M, Young B.: Postpyloric Enteral Feeding Costs for Patients With Severe Head Injury: Blind Placement, Endoscopy, and PEG/J versus TPN. *Journal of Neurotrauma*; 16:233–242 (1999).
- [89] Borzotta AP, et al.: Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *The Journal of trauma*; 37:459–68 (1994).
- [90] Saxe JM, Ledgerwood AM, Lucas CE, Lucas WF.: Lower esophageal sphincter dysfunction precludes safe gastric feeding after head injury. *The Journal of trauma*; 37:581–4; discussion 584–6 (1994).
- [91] Patel NY, et al. Traumatic Brain Injury: Patterns of Failure of Nonoperative Management. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*; 48:367–75 (2000).
- [92] Kleindienst A, et al.: Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir Wien* 145; 1085–91 (2003).
- [93] Cupitt JM.: Prophylaxis against thromboembolism in patients with traumatic brain injury: a survey of UK practice. *Anaesthesia*; 56:780–5 (2001).
- [94] Bruns J Jr, Hauser WA.: The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*; 44(Suppl 10):2-10 (2003).
- [95] Hartings J, et al.: Spreading Depolarizations and Late Secondary Insults after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* (2009).
- [96] Umegaki M, et al.: Peri-infarct depolarizations reveal penumbra-like conditions in striatum. *J Neurosci*; 25:1387–94 (2005).
- [97] Williams AJ, Tortella FC, Lu XM, Moreton JE, Hartings JA.: Antiepileptic drug treatment of nonconvulsive seizures induced by experimental focal brain ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*; 311:220–7 (2004).
- [98] Maas AI, et al.: Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*; 24:303–14 (2007).
- [99] Van Roost D, et al.: Pseudohypoxic brain swelling: a newly defined complication after uneventful brain surgery, probably related to suction drainage. *Neurosurgery* 53:13151326; discussion; 1326–17 (2003).
- [100] Bakheet MF, Pearce LA, Hart RG.: Effect of addition of clopidogrel to aspirin on subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*; 10:501–5 (2015).
- [101] Gregson BA, et al.: Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage. STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment. *Health technology assessment*; 19:1–138 (2015).
- [102] Csepregi G, et al.: Management of patients with severe head injury in Hungary, in 2002. *Orv Hetil*; 148:771–7 (2007).
- [103] Csepregi Gy, Futó J, Sándor J, Göbl G, Dóczi T. Súlyos koponya-/agysérültek ellátása Magyarországon, 2002-ben.
- [104] Brennan PM, et al.: The management and outcome for patients with chronic subdural hematoma: a prospective, multicenter, observational cohort study in the United Kingdom. *J Neurosurg*; 1–8 (2016).
- [105] Wada M, et al.: Influence of antiplatelet therapy on postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: a multicenter retrospective study in 719 patients. *Clin Neurol Neurosurg*; 120:49–54 (2014).

- [106] Emich S, et al.: The efficacy of dexamethasone on reduction in the reoperation rate of chronic subdural hematoma – the DRESH study: straightforward study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 15:6 (2014).
- [107] Almenawer SA, et al.: Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients. *Ann Surg*; 259:449–57 (2014).
- [108] Belkhair S, Pickett G.: One versus double burr holes for treating chronic subdural hematoma meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*; 40:56–60 (2013).
- [109] Kim SO, Jung SI, Won YS, Choi CS, Yang JY.: A Comparative study of local versus general anesthesia for chronic subdural hematoma in elderly patients over 60 years. *Korean journal of neurotrauma*; 9:47–51 (2013).
- [110] Fabbri A, et al.: Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Critical care*; 17:R53 (2013).
- [111] Satish KV., Sachin A., Singh P et al.: Posterior cranial fossa extradural haematoma managed conservatively. *The Internet Journal of Neurosurgery*, 13(2): 227–232 (2009).
- [112] D'Avella D, et al.: Traumatic acute subdural haematomas of the posterior fossa: clinicroadiological analysis of 24 patients. *Acta Neurochir Wien*; 145:1037–44 (2003).
- [113] Bozbuğa M, İzgiN, Polat G, Gürel I.: Posterior fossa epidural hematomas: observations on a series of 73 cases. *Neurosurgical Review*; 22:34–40 (1999).
- [114] Koç RK, Paşaoğlu A, Menkü A, Öktem IS, Meral M.: Extradural hematoma of the posterior cranial fossa. *Neurosurgical Review*; 21:52–7 (1998).
- [115] Sripairojkul B, Saeheng S, Ratanaalert S, Pheunpathom N, Sriplung H.: Traumatic hematomas of the posterior cranial fossa. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*; 81:153–9 (1999).
- [116] Wylen EL, Willis BK, Nanda A.: Infection rate with replacement of bone fragment in compound depressed skull fractures. *Surgical Neurology*; 51:452–7 (1999).
- [117] Heary RF, Hunt CD, Krieger AJ, Schulder M, Vaid C.: Nonsurgical treatment of compound depressed skull fractures. *The Journal of trauma*; 35:441–7 (1993).
- [118] Adeloye A, Shokunbi MT.: Immediate bone replacement in compound depressed skull fractures. *The Central African journal of medicine*; 39:70–3 (1993).
- [119] Zitnay GA, et al. Traumatic brain injury research priorities: the Conemaugh International Brain Injury Symposium. *J Neurotrauma*; 25:1135–52 (2008).
- [120] Maas AI, Lingsma HF.: New approaches to increase statistical power in TBI trials: insights from the IMPACT study. *Acta Neurochir (Suppl 101)*:119–24 (2008).
- [121] Nemes O, et al.: Predictors of post-traumatic pituitary failure during long-term follow-up. *Hormones. Athens, Greece*; 14:383–91 (2015).
- [122] Nemes O, et al.: Can early clinical parameters predict posttraumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? *Acta Neurochir Wien*; 158:2347–53 (2016).
- [123] Moore, et al.: Forgot calcium? Admission ionized-calcium in two civilian randomized controlled trials of pre-hospital plasma for traumatic hemorrhagic shock *J Trauma Acute Care Surg*. doi: 10.1097/TA.0000000000002614 (2020).
- [124] Toldi F, Kocsis T.: A beteg feltalálási helyére juttatandó minimum felszerelés. Szabványos Eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v3.0 (2019).
- [125] Sajtos E., Hetzman T. L., Erőss A., Kocsis T., Temesvári P., Radnai M., Petrőczy A., Dr. Hőnyi P.: Beteg/sérült előrejelzése, átadása, segélykocsi hívása a prehospitalis gyakorlatban. Szabványos Eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v2.0, (2019).
- [126] OMSZ Orvosszakmai Osztály Szakmai Munkacsoportja: Folyadékpótlás, gyógyszeres keringéstámogatás a prehospitalis ellátásban. Szabványos Eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v2.0, (2020).
- [127] Toldi F., Góbl G., Orphanides I., Rotyis M., Sóti Á., Kocsis T.: Oxigénterápia a prehospitalis gyakorlatban. Szabványos eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v2.0, (2019).
- [128] Erőss A., Hetzman TL., Petrőczy A., Sóti Á., Temesvári P.: RSI (Rapid Sequence Intubation). Sürgősségi intubálás. Szabványos Eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál; v3.0, (2019).
- [129] Hawryluk GWJ., Aguilera S, Buki A., et al.: A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC), *Intensive Care Med*, Intensive Care; [oi.org/10.1007/s00134-019-05805-9](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05805-9) (2019).

- [130] Picetti Ed, Rossi S., Fikri M. Abu-Zidan, Ansaloni L, Armonda R, et al.: WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours. *World Journal of Emergency Surgery*; doi.org/10.1186/s13017-019-0270-1 (2019).
- [131] The CRASH-3 trial collaborators: Effects of tranexamic acid on death, disability, cvascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.*; 394(10210):1713–1723 (2019).
- [132] Papp J, Sandor B, Vamos Z et al.: Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination – in vitro and in vivo comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc.* 56(1):1–12 (2012).
- [133] Jumah F., Osama M., Islim A, et al.: Efficacy and Safety of Middle Meningeal Artery Embolization in the Management of Refractory or Chronic Subdural Hematomas: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Acta Neurochir (Wien)*; 162(3):499–507 (2020).
- [134] Görlinger K., Fries D., Dirkmann D., Weber CF., Hanke A., Schöchl H.: Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy *Transfus Med Hemother*; 39(2): 104–113 (2012).
- [135] Maegele M, Brockamp T., Nienaber UI., Probst C., Schoechl H., Görlinger K.: Predictive Models and Algorithms for the Need of Transfusion Including Massive Transfusion in Severely Injured Patients *Transfus Med Hemother*; 39(2): 85–97 (2012).
- [136] Driver B, Denese C.M, van der Wal D.: Not all (N)SAID and done: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol intake on platelets. *Res Pract Thromb Haemost*; 4(1): 36–45 (2020).
- [137] Robert M Van Haren, Chad M Thorson, Michael P Ogilvie, Evan J Valle, Gerardo A Guarch, Vasopressin for cerebral perfusion pressure management in patients with severe traumatic brain injury: preliminary results of a randomized controlled trial *J Trauma Acute Care Surg*; 75(6):1024–30 (2013).
- [138] Bazzyar J., Farrokhi M., Khankeh H.: Triage Systems in Mass Casualty Incidents and Disasters: A Review Study with A Worldwide Approach *Open Access Maced J Med Sci.* 15; 7(3): 482–494 (2019).
- [139] Reiff DA., Haricharan A. , Ramanath N. MBBS, MPH; Bullington, Nathan M. BS; Griffin, Russell L. MPH; McGwin, Gerald Jr MS: Traumatic Brain Injury Is Associated With the Development of Deep Vein Thrombosis Independent of Pharmacological Prophylaxis. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*; Volume 66 – Issue 5 – p 1436–1440 (2009).
- [140] Piccenna L, Graeme Shears, Terence J. O'Brien: Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions *Epilepsia Open.* 2(2); 123–144 (2017).
- [141] De Tanti et al.: Paroxysmal episodic hypothalamic instability with hypothermia after traumatic brain injury. *Brain Injury*; Pages 1277–1283 (2005).
- [142] Thies K., Gwinnett C., Driscoll P. et al: The European Trauma Course—From concept to course. *Resuscitation*; Volume 74, Issue 1, Pages 135–141 (2007).
- [143] Derek C. Angus: Intensive Insulin Therapy in Critical Illness, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1;172(11):1358–9 (2005).
- [144] OMSZ Orvosszakmai Osztály Szakmai Munkacsoportja: Rögzítések a prehospitalis ellátásban, Szabványos Eljárásrend, . Szabványos Eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v2.0 (2020).
- [145] Zeiler FA, Ercole A, Cabeleira M, et al: Comparison of Performance of Different Optimal Cerebral Perfusion Pressure Parameters for Outcome Prediction in Adult Traumatic Brain Injury: A Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) Study.; CENTER-TBI High Resolution (HR ICU) Sub-Study Participants and Investigators. *J Neurotrauma.* 15;36(10):1505–1517 (2019).
- [146] Donnelly J, Czosnyka M, Adams H, et al: Pressure Reactivity-Based Optimal Cerebral Perfusion Pressure in a Traumatic Brain Injury Cohort. *Acta Neurochir Suppl.*;126:209–212 (2018).
- [147] Svedung Wettervik T, Howells T, Lewén A, Enblad P.: Blood Pressure Variability and Optimal Cerebral Perfusion Pressure-New Therapeutic Targets in Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 1;86(3):E300-E309 (2020).
- [148] Hoogmartens O, Heselmans A, Van de Velde S et al.: Evidence-based prehospital management of severe traumatic brain injury: a comparative analysis of current clinical practice guidelines. *Prehospital emergency care*; 18(2):265–73 (2014).
- [149] Spaite DW, Bobrow BJ, Keim SM et al.: Association of Statewide Implementation of the Prehospital Traumatic Brain Injury Treatment Guidelines With Patient Survival Following Traumatic Brain Injury. *The Excellence in Prehospital Injury Care (EPIC, JAMA)* 1;154(7):e191152 (2019).
- [150] OMSZ Orvosszakmai Osztály Szakmai Munkacsoportja: Oxigénterápia a prehospitalis gyakorlatban Szabványos eljárásrend. OMSZ Oktatási Portál, v2.0 (2020).

- [151] Optimal Oxygen Saturation Range for Adults Suffering from Traumatic Brain Injury: A Review of Patient Benefit, Harms, and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. PMID: 25590112 (2014).
- [152] OMSZ Orvosszakmai Osztály Szakmai Munkacsoportja: OMSZ Orvosszakmai Osztály Szakmai Munkacsoportja. OMSZ Oktatási Portál, v2.0 (2020).
- [153] Runde D: Calculated decisions: Canadian CT Head Injury/Trauma Rule. *Emerg Med Pract.* 25;(Suppl 2017B):1–2 (2017).
- [154] Varga Cs., Lelovics Zs., Soós V., Oláh T.: [Patient turnover in a multidisciplinary emergency department], *Orv Hetil.* 158(21):811–822 (2017).
- [155] Spahn D.R, Bouillon B., Cerny V, Duranteau J. et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 27;23(1):98.
- [156] Berry C., Ley E., Bukur M. et al: Redefining hypotension in traumatic brain injury, *Injury*, 43(11):1833–7 (2011).
- [157] EÜK.3. szám EMMI szakmai irányelv: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a sürgősségi betegellátás során végzett triázs feladatok végrehajtásáról. Hatályos: 2019. 02. 05.
- [158] Rubiano R., Sanchez A., Estebanez G. et al: The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury*, 44(9):1219–25 (2013).
- [159] Delano MJ, Rizoli SB, Rhind SG et al.: Prehospital resuscitation of traumatic hemorrhagic shock with hypertonic solutions worsens hypocoagulation and hyperfibrinolysis. *Shock*. 44(1):25–31 (2015).
- [160] de Crescenzo C, Gorouhi F, Salcedo ES, Galante JM. Prehospital hypertonic fluid resuscitation for trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 82(5):956–62 (2017).
- [161] Wu MC, Liao TY, Lee EM, Chen YS et al.: Administration of hypertonic solutions for hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Anesth Analg.* 125(5):1549–57 (2016).
- [162] Asehnoun K, Roquilly A., Cinotti R: Affiliations Respiratory Management in Patients with Severe Brain Injury. *Crit Care*. 20;22(1):76 (2018).
- [163] Stocchetti N, Picetti E, Berardino M, Buki A, et al.: Clinical applications of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury: report of the Milan consensus conference. *Acta Neurochir (Wien)*. 156(8):1615–22 (2014).
- [164] Zoe A. Michaleff, Chris G. Maher, Arianne P. Verhagen et al: Accuracy of the Canadian C-spine rule and NEXUS to screen for clinically important cervical spine injury in patients following blunt trauma: a systematic reviews *CMAJ*.; 184(16): E867–E876 (2012).
- [165] Országos Mentőszolgálat, szabványos eljárásrendjei 2016. Szabványos eljárásrendek – Országos Mentőszolgálat Orvosszakmai és Oktatási Osztály Országos Mentőszolgálat Orvosszakmai és Oktatási Osztály (omszorvosszakma.hu)
- [166] Grabljevec K, Singh R, Denes Z, et al.: Evidence based position paper on physical and rehabilitation medicine professional practice for adults with acquired brain injury. The European PRM position (UEMS PRM Section). *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018;54(6):971–979.DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05502-8

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A fejlesztőcsoport az egészségügyi szakmai kollégium elnökének felkérésére alakult, a szakintézményi konzultációs lehetőségek felhasználásával történt a fejlesztési folyamat módszertanának kidolgozása.

A fejlesztőcsoport munkakapcsolata Skype és e-mail kommunikáción keresztül valósult meg, és a munkafázisok kidolgozása után részben a releváns hazai és külföldi szakirodalom begyűjtése zajlott, majd a munka legfőbb forrásához szolgáló BTF irányelvek megjelenését követően azok fordítása és az egyéb forrásmunkákkal történő egységes szerkezetbe foglalás folyamata teljesült. Mindezek alatt a kapcsolattartóm és a munkacsoport tagjai folyamatos konzultációt folytattak, a végleges szöveg konszenzuson mindenkit kielégítő interakciók (írásbeli, szóbeli és személyes egyeztetések) után alakult ki.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalom keresést a magyar orvosi bibliográfia a PubMed adatbázisában fellelhető forrásmunkák, valamint a guidelines.gov honlap, továbbá a European Brain Injury konzorcium, illetve a Brain Trauma Foundation levélben történő megkeresése alapján ajánlott forrásmunkák, intézményi ellátási irányelvek azonosítása és elemzése határozta meg. A fő alkalmazott keresőszavak az alábbiak voltak: koponyasérülés, agysérülés, ellátási irányelvek,

ellátásszervezés, prehospitalis ellátás, itrakraniális nyomásmonitorozás, neuromonitorozás, triage, guideline, agyi perfúzió, agyi autoreguláció és ezek angol megfelelői voltak.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az első osztály a legmagasabb és csak jó minőségű randomizált tanulmányokat tartalmaz. Második osztályba közepes minőségű RKV-ék és jó minőségű kohort vagy case control tanulmányok foglaltatnak, a harmadik csoportban pedig a legalacsonyabb minőségű, alacsony kvalitású RKV-ék, közepes, vagy gyenge minőségű kohort tanulmányok vagy case control tanulmányok esetsorozatok és más noncomparative tervezésű tanulmányok tartoztak. A hazai ellátási irányelv összeállításánál további forrásokat is igénybe vettünk, melyek értelmezését konszenzus alapon végezte el a fejlesztőcsoport. Ha egyes ajánlások között egy eljárásra vonatkozóan a besorolás szintjét illetően nézetkülönbség volt tapasztalható, az eljárás az alacsonyabb szintű rangsorolást kapta.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyítékháttér alapján történt.

Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

Fentiek alapján az ajánlásoknak I., IIa., IIb. és III-as szintjét különböztettük meg.:

- I-es szint: magas minőségű bizonyítékokon alapul,
- IIa. szint: közepes minőségű bizonyítékokon alapul,
- IIb. és III-as szint: alacsony minőségű bizonyítékokon alapul.

5. Véleményezés módszere

A X/1-es pontban részletezett munkafolyamat során a fejlesztő csoport tagjai részben a forrásmunkákban fellelhető irányelv besorolásról mondtak véleményt, és azok adaptálhatóságáról, másrészt a fejlesztőcsoport elé tárták az egyes tagok azokat a forrásmunkákat, melyeket maguk azonosítottak és ezeknek a besorolását a bizottság közösen végezte, illetve hagyta jóvá.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakmai szakértő nem véleményezte az irányelvet.

X. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. tájékoztató: SIBICC súlyos TBI algoritmusok, figyelmeztető/tájékoztató lap koponyasérültek számára

SIBICC SÚLYOS TBI ALGORITMUS

ICP MONITOROZOTT BETEGEK ELLÁTÁSHOZ

ICP monitorozott, súlyos koponyasérült betegeket ellátó klinikák számára szerkesztett, részletes protokoll. Jelen ajánlások szakértői konszenzuson alapulnak, a gondos személyre szabott betegellátást nem helyettesítik, és nem tekintendők standard ellátási alapelveknek.

A TERÁPIÁS LÉPCŐK HASZNÁLTÁNAK ALAPELVEI:

- Létfeltételként az azonosított fokozott intrakraniális nyomás
- Azonosított fokozott intrakraniális nyomás
- Számítógépes nem szűrőleges azonosított fokozott intrakraniális nyomás
- Nem szűrőleges azonosított fokozott intrakraniális nyomás

0. lépés

Általános ellátási megfontolások

Nem ICP változások

Elvart intézkedések:

- Intenzív osztályos felvétel
- Endotracheális intubáció és mechanikus ventilláció
- A neurológiai státusz és pupilla reakció sorozatos megfigyelése
- Agy fekvésének megállapítása 30-45°-ban
- Rádjárművelés analízis alkalmazása (nem ICP irányított)
- Szádó az agytól ventilátor asztalra stb. megállapítása (nem ICP irányított)
- Tesztő manómetrrel mérés
- Magnómetrrel mérés
- 38°C feletti maghő csökkentése

Antiepileptikus terápia megfontolása

- Thetis időtartama (egyéb indikációk nélkül)
- CPP kezeletlen a 60 mmHg
- Hemoglobin szint > 7 g/dL
- Hypotermia megelőzése
- Rej vérszint ellenőrzése optimalizálása (re)kalibrációra igazítása, gátló szorítók ellenőrzése, stb.)
- Artériás vérnyomás, fokozott, folyamatos artériás vérnyomás
- SpO₂ > 94%

Alkalmazott intézkedések:

- Centrális vénás katéter behelyezése
- Kilégzésvégző CO₂ monitorozás

1. lépés

Általános ellátási megfontolások

Nem ICP változások

Elvart intézkedések:

- CPP 60-70 mmHg
- Analízis fokozása ICP csökkentés céljából
- Szádó fokozása ICP csökkentés céljából
- P_{CO₂} normál tartomány alsó határán tartása (35-38 mmHg/4-5 kPa)
- Manómetr szakszerű, bőséges adása (0.25-1.0 g/kg)
- Hypertóniás sóoldat szakszerű, bőséges adása
- Liquor drénázis in situ kamra drén esetén
- Reinhydratáció mértéke az agyban
- Thetis időtartama röhögési profilaxis (egyéb indikációk nélkül)
- EEG monitorozás megfontolása

2. lépés

Általános ellátási megfontolások

Nem ICP változások

Elvart intézkedések:

- Mérsékelt hyperventilláció (32-35 mmHg/4.3-4.5 kPa)
- Neuromonitornálási paraméterek az agyban megfigyelés céljából
- Az agyi autoreguláció vizsgálata MAP teszt végrehajtásával, ami alapján individualizáltan meghatározható a MAP és CPP célállapítása
- A teszt biztonságos elvégzésében, és az eredmények értékelésében jártas orvos felügyelete szükséges
- A vizsgálat ideje alatt a terápia változtatások (pl. szádó) kerülendők
- Emeljük a MAP-t 10-15 mmHg-nél nem több mint 20 perig, vazopresszor vagy inotrop ágens adminisztráció nélkül
- Regisztráljuk a kutszámokat (MAP, CPP, ICP, P_{CO₂}) a teszt előtt és után
- Módosítsunk a vazopresszor/inotrop dózisát a teszt eredményeinek megfelelően
- Intakt autoreguláció esetén az ICP-t csökkenthetjük, ha emeljük a CPP-t folyadék bőséges, vazopresszor és/vagy inotrop adásával

3. lépés

Általános ellátási megfontolások

Nem ICP változások

Elvart intézkedések:

- Pantobarbitál vagy Thiopental infúzió
- Thiopental infúzió ICP kontroll érdekében, amennyiben hatékony
- Szekunder dekompresszió orális
- Egyéb hypotermia (35-36°C) céljára

1. A hypertóniás sóoldat és mannitol alkalmazásának javasolt felső határértéke a 1500 mg/l szén-nátrium szint, illetve a 320 mEq/l szén-nátrium szint.

2. Javasolt a szakszerű alkalmazás. Amennyiben a neuromonitornálási paraméterek alapján a hypertóniás sóoldat alkalmazása szükséges, a hypertóniás sóoldat alkalmazása szükséges.

3. Rosenthal G et al. 2011

Barbiturátok alkalmazása csak az ICP-re gyakorolt jótékony hatás esetén folytatható.

A barbiturátok ICP kontroll érdekében történő alkalmazása esetén a barbiturátok alkalmazása esetén a barbiturátok alkalmazása szükséges.

Autoreguláció

MAP Teszt

A vizsgálat előtt rögzítsük a vitális paramétereket (CR, MAP, CPP). Adjunk intrajuguláris vazopresszort a MAPmax 20 perig tartó, 10 Hgmm-es emelkedésig. A vizsgálat alatt figyeljük a MAP, ICP, és CPP változásait. A vizsgálat végén rögzítsük a vitális paramétereket. A rögzített értékek változásából állapítsuk meg a beteg állapotát autoregulációs státuszát (SPAR). Károsított SPAR a MAP emelkedést tartó ICP emelkedés követi. Csökkentjük a MAP értéket az eredeti értékre (visszavissza SPAR) vagy visszatérítjük a MAP értéket az eredeti értékre (SPAR).

Autoregulációs Görbe

Intakt Autoreguláció

Károsított Autoreguláció

GCS SCORING

Indicator of level of consciousness	Term used: 1974	Term used: 2014
Eye Opening	Spontaneous	Spontaneous
To speech	To sound	To sound
To pain	To pressure	To pressure
None	None	None
Orientation	Confused	Confused
Confused conversation	Confused	Confused
Inappropriate speech	Words	Words
Incomprehensible speech	Sounds	Sounds
None	None	None
Obedient commands	Obedient commands	Obedient commands
Locating	Locating	Locating
Normal flexion	Normal flexion	Normal flexion
Abnormal flexion	Abnormal flexion	Abnormal flexion
Extensor posturing	Extensor posturing	Extensor posturing
None	None	None

KRITIKUS NEUROLÓGIAI ÁLLAPOTOMLÁS

A neurológiai státuszban bekövetkező súlyos romlás, mint:

- A GCS motoros pontszámában jelentősen csökkenés (pl. 4-5 pont)
- Pupilla reakciók (szűkülés) romlása
- Uppan jelentősen pupilla aszimmetria vagy bilaterális mydriasis
- Novum motoros deficit
- Azonnali orvosi beavatkozást igénylő Hemilás szindróma vagy Cushing triász

KRITIKUS NEUROLÓGIAI ÁLLAPOTOMLÁSRA ADANDÓ VÁLASZ

- A kiváltó ok azonosítását célzó azonnali kivizsgálás
- Ha hemilás gyanúja fellelhető:
 - Empirikus terápia
 - Hypertóniás sóoldat
 - Szükség esetén a vizsgálat megfontolása
 - Terápiás beavatkozások fokozása
 - HA hypertóniás P_{CO₂} limit (30 mmHg/4.0 kPa) el nem érhető

A NEUROLÓGIAI ÁLLAPOTOMLÁS LEHETSÉGES OKAI

- Növekedő intracranialis térfoglalás
- Agycsúszás
- Stroke
- Elektrolit vagy egyéb metabolikus zavar
- Komorbiditás
- Gyógyszerhatás
- Csökkent vérellátás, vagy más okok
- Szisztémás hypotensio
- Roham vagy post-ictalis állapot
- Hypoxia/szöveti hypoxia
- KIR infektio
- Infektio vagy sepszis tünete
- Elvonási tünetek
- Dehidratáció

A SZEDÁCIÓ FELFÜGGESZTÉS ÉS AZ ICP MONITOR ELTÁVOLÍTÁS BIZTONSÁGOSÁGÁRÓL INFORMÁCIÓT NYÚJTÓ HÖTÉRKÉPEK

AP=abnormális pupilla; CT=komputertomográfia; D-D=diffúz sérülés; Marshall CT pontrendszert (átal definiálva).

EMU=Marshall CT pontrendszert átal definiált evaluált lévő; GCS=Glasgow Coma Scale; ICP=intracranialis nyomás; NP=normális pupilla

ICP monitor eltávolítása

ICP monitor eltávolítása	ICP monitor eltávolítása	ICP monitor eltávolítása
ICP monitor eltávolítása	ICP monitor eltávolítása	ICP monitor eltávolítása

Szádó felfüggesztése

Szádó felfüggesztése	Szádó felfüggesztése	Szádó felfüggesztése
Szádó felfüggesztése	Szádó felfüggesztése	Szádó felfüggesztése

NEM JAVASOLT BEAVATKOZÁSOK

Folyamatos Mannitol infúzió (nem dubután alkalmazva)

Hypertóniás terápia rutinszerű alkalmazása (pl. minden 4-6 órában)

Lumbális liquor drénázis

Global Neuro

Revised and distributed/updated by

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

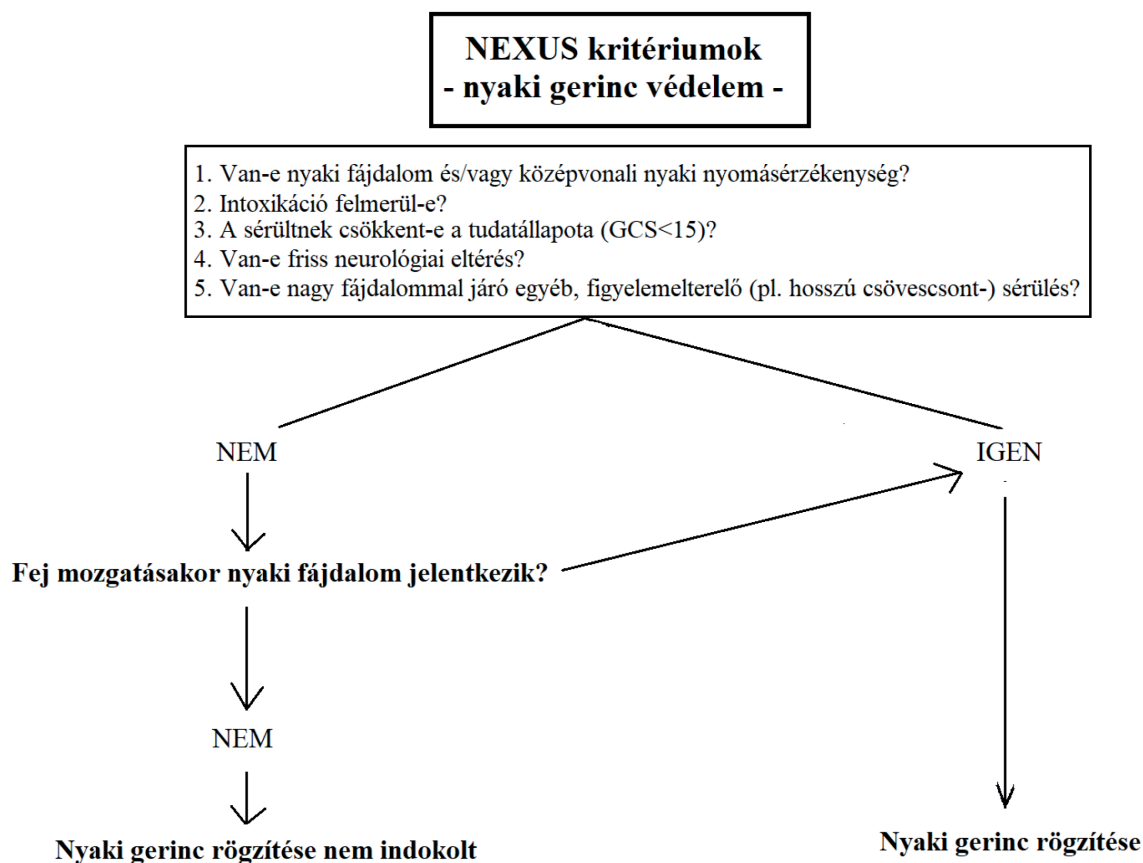
1.3. Táblázatok

1. táblázat: Koponyasérülés súlyosságának meghatározása (saját fejlesztés)

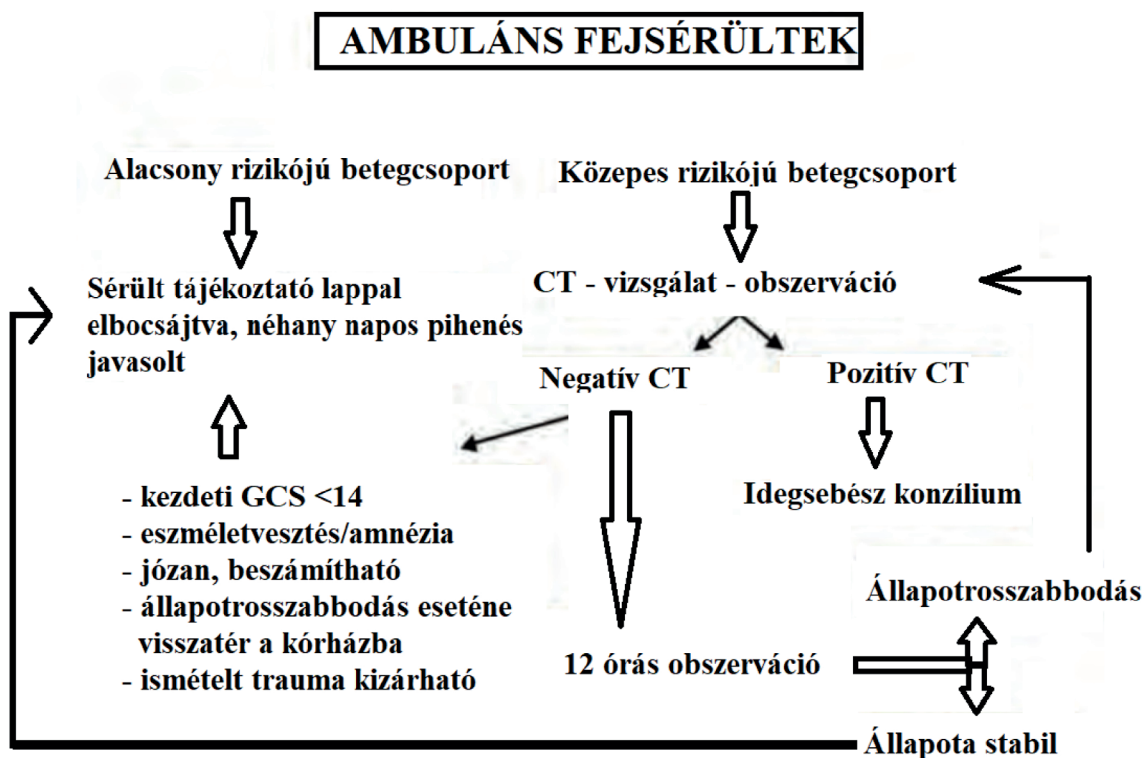
Kritérium	Enyhe	Közepes	Súlyos
Strukturális képzalkotás	Normális	Normális vagy abnormális	Normális vagy abnormális
Eszméletvesztés	0–30 min	>30 min és <24 óra	>24 óra
Tudatzavar/zavart mentális állapot	<24 óra	>24 óra. A súlyosságot egyéb kritériumok határozzák meg.	>24 óra. A súlyosságot egyéb kritériumok határozzák meg.
Poszttraumás amnézia	0–1 nap	>1 és <7 nap	> 7 nap
Glasgow Coma Scale (az első 24 órában felvett legjobb pont)	13–15	9–12	<9

1.4. Algoritmus

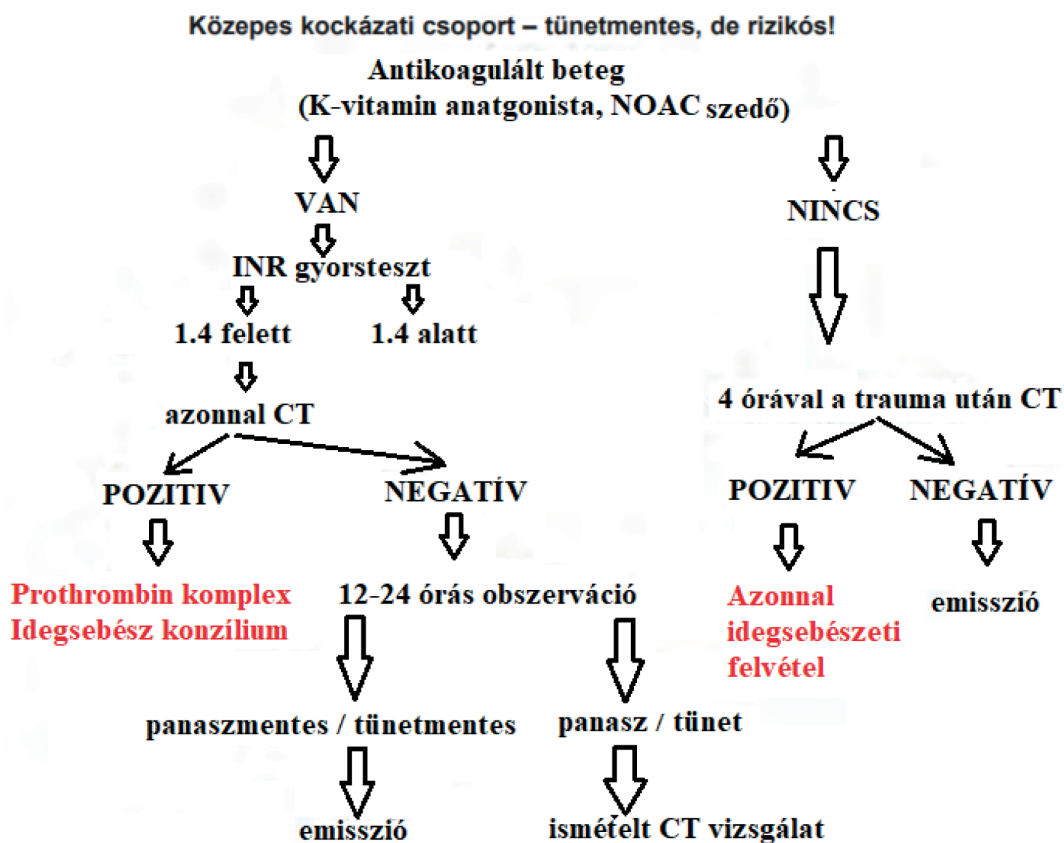
1. ábra: NEXUS kritériumok, nyaki gerinc védelem (saját fejlesztés)



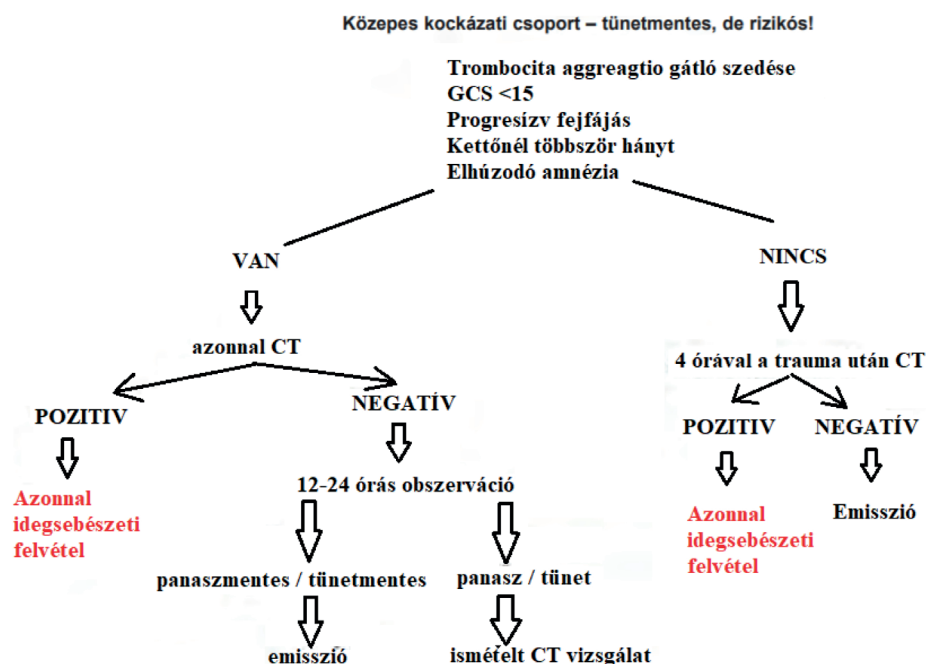
2. ábra: Ambuláns fejsérültek (saját fejlesztés)



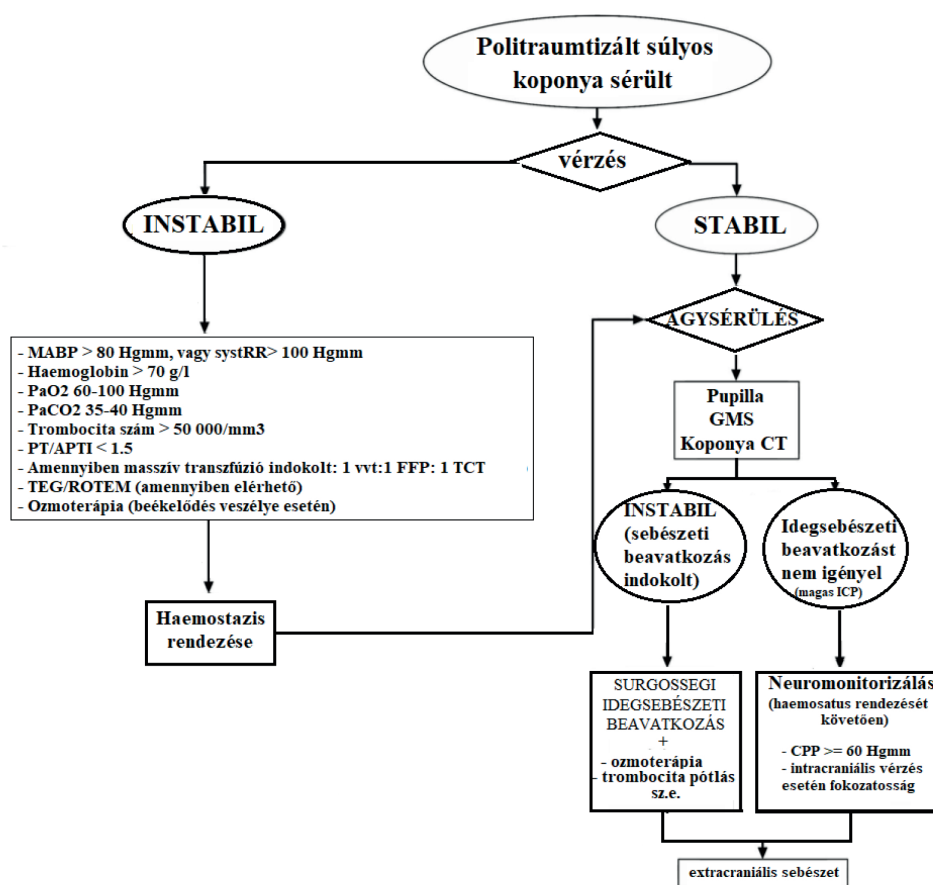
3. ábra: Antikoaguláns beteg (saját fejlesztés)



4. ábra: Trombocita aggregatio gátló szedése (saját fejlesztés)



5. ábra: Politraumtizált és súlyos koponyasérült (saját fejlesztés)



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

**Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye
orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról**

Az orvostechnikai eszközökről szóló 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet 27. § (3) bekezdése alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet határozatával az alábbi szervezetet a felsorolt eszközcsoportok tekintetében az időszakos felülvizsgálatok elvégzésére feljogosította:

MEDICOR SZERVIZ ZRT.

A cég címe: 1119 Budapest, Nándorfejérvári út 36–40.

Tel.: 06 (1) 412-2330

Fax: 06 (1) 412-2334

e-mail: szerviz@medicorszerviz.hu

Az eszközcsoport megnevezése	A feljogosító határozat	
	száma	érvényességi ideje
01. Defibrillátor	OGYÉI/32270-5/2021./01.eszk	2026. június
03. Inkubátor <i>Megjegyzés: a feljogosítás érvényes a hagyományos zárt, nyitott, és szállító inkubátorokra</i>	OGYÉI/34678-5/2021./03.eszk	2026. június
08. Műtőasztal	OGYÉI/34679-5/2021./08.eszk	2026. június

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

Tisztelt Hirdetők, Olvasók!

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjük meg **levélben (1051 Bp., Széchenyi István tér 7–8. V. em. 514., illetve 1245 Budapest, Pf. 987), vagy e-mailben (eszerk@emmi.gov.hu).**

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 795-1347.

A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.

Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési áron történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közigazgatási Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK ORVOSI ÁLLÁSOKRA

Budapest

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) képviselő-testülete pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *házi gyermekorvosi tevékenységre*.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 3. számú házi gyermekorvosi körzethez tartozó gyermekek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1142 Budapest, Ráskai Lea utca 69.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladat-ellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:

- büntetlen előélet,
- cselekvőképesség,
- a háziiorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
- az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- érvényes működési nyilvántartás másolata,
- a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
- a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály/ és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
- Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
- a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
- a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zugló Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „3. számú házi gyermekorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladat-ellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladat-ellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a 06 (70) 797-1203-as telefonszámon.

Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló Önkormányzatának (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) képviselő-testülete pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *felnőtt háziiorvosi tevékenységre*.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zugló 62. számú felnőtt háziiorvosi körzetéhez tartozó felnőttek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1145 Budapest, Torontál utca 55.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladat-ellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:

- büntetlen előélet,
- cselekvőképesség,

- a háziorvosi, a házi gyermekorvosi és a fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
- az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- érvényes működési nyilvántartás másolata,
- a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
- a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály/ és a cégbírósági bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
- Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
- a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
- a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zuglói Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zuglói Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „62. számú felnőtt háziorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladat-ellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladat-ellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: a pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a 06 (70) 797-1203-as telefonszámon.

Budapest Főváros XIV. Kerület Zuglói Önkormányzatának (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) képviselő-testülete pályázatot hirdet területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozói jogviszony keretében betöltendő *házi gyermekorvosi tevékenységre*.

Az ellátandó feladatkör: Budapest Főváros XIV. Kerület Zuglói 19. számú házi gyermekorvosi körzethez tartozó gyermekek ellátása.

A feladat ellátásának helye: 1143 Budapest, Tábornok utca 8/a.

A praxisjog megszerzése: a praxisjog térítésmentesen, az önkormányzattal való feladat-ellátási szerződés megkötése útján szerezhető meg.

Pályázati feltételek:

- büntetlen előélet,
- cselekvőképesség,
- a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről szóló 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet szerinti képesítés,
- az önálló orvosi tevékenységről szóló 2000. évi II. törvény végrehajtásáról szóló 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte.

A pályázat részeként benyújtandó iratok, igazolások:

- az iskolai végzettséget és a szakirányú képzettséget tanúsító okirat másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- érvényes működési nyilvántartás másolata,

- a Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- munkaköri orvosi alkalmassági vélemény,
- a vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok másolata (egyéni vállalkozói igazolvány, illetve társas vállalkozás esetén az alapító okirat/alapszabály/ és a cégbírósi bejegyzést igazoló okirat másolata, vagy az annak megkéréséről szóló igazolás másolata),
- Országos Kórházi Főigazgatóság véleménye arra vonatkozóan, hogy a pályázó a praxisengedély megszerzéséhez szükséges feltételekkel rendelkezik,
- a pályázó arról szóló nyilatkozata, hogy a pályázat elbírálását zárt ülésen kéri, vagy hozzájárul annak nyilvános tárgyalásához,
- a pályázó hozzájáruló nyilatkozata arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban résztvevő személyek a pályázati anyagot megismerjék, abba betekinthessenek.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.

A pályázat elbírálási határideje: a pályázat benyújtásának határidejét követő 60. nap. Budapest Főváros XIV. kerület Zuglói Önkormányzata képviselő-testülete fenntartja a jogot a pályázat eredménytelenné nyilvánítására.

A pályázat benyújtásának módja: a pályázatot 1 példányban, zárt borítékban, postai úton vagy személyesen Budapest Főváros XIV. Kerület Zuglói Önkormányzatához (1145 Budapest, Pétervárad utca 2.) kell benyújtani. A borítékon kérjük feltüntetni: „19. számú házi gyermekorvosi körzet pályázata”

A jogviszony időtartama: a feladat-ellátási szerződés határozott időre, 5 év időtartamra szól.

A jogviszony kezdete: a feladat-ellátási szerződés megkötését követően, az egészségügyi tevékenység folytatására vonatkozó praxisengedély és működési engedély alapján, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel megkötött finanszírozási szerződés hatálybalépését követően azonnal.

Pályázathoz kapcsolódó egyéb információk: pályázati kiírással kapcsolatosan további információt dr. Szűcs Krisztina nyújt, a 06 (70) 797-1203-as telefonszámon.

Baranya megye

Bács-Kiskun megye

Békés megye

Borsod-Abaúj-Zemplén megye

Edelény Város Önkormányzata (3780 Edelény, István király útja 52.) pályázatot ír ki **Edelény I. számú házi gyermekorvosi alapellátási körzet háziorvosi feladatainak** helyettesítéssel történő ellátására.

Munkavégzés helye: 3780 Edelény, István király útja 65.

Ellátandó feladat:

- a 4/2000. (II. 25.) EüM rendeletben foglalt háziorvosi feladatok ellátása,
- területi ellátási kötelezettséggel,
- vállalkozási formában,
- önkormányzattal kötött megbízási szerződés szerint.

Pályázati feltételek:

- a 313/2011. (XII. 23.) Korm. rendeletben, valamint a 4/2000. (II. 25.) EüM rendeletben foglalt képesítési feltételek megléte,
- szakmai alkalmassági orvosi vélemény,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- képesítést igazoló okiratok másolata,
- szakmai önéletrajz, motivációs levél,
- Országos Kórházi Főigazgatóság által vezetett működési nyilvántartásba való felvétel igazolása,
- MOK-tagság igazolása,
- nyilatkozat, amelyben a pályázó hozzájárul, hogy a pályázati anyag elbírálásában résztvevők a pályázatot megismerjék, és abba betekintsenek,
- nyilatkozat, arról, hogy a pályázó milyen összegért és milyen óraszámban vállalja a feladat ellátását.

A pályázat beadásának határideje: 2021. július 31.

A pályázat elbírálásának határideje: a pályázatot Edelény Város Önkormányzat polgármestere bírálja el, a pályázati határidő lejárta követő 30 napon belül.

A megbízás kezdete: a pályázatok elbírálása után, a szükséges engedélyeztetési eljárást követően legkorábban 2021. szeptember 1. napjától.

A pályázat benyújtása: zárt borítékban, „Gyermek háziorvosi feladatok ellátása” megjelöléssel, cím: Edelény Város Önkormányzata, Molnár Oszkár polgármester, 3780 Edelény, István király útja 52.

Egyéb információ:

- felvilágosítás kérhető Szlifka Béla humán referenstől a (48) 524-100-as telefonszámon,
- a polgármester fenntartja magának a jogot, hogy a pályázatot indoklás nélkül eredménytelennek nyilvánítsa.

A pályázat további közzétételének helye: Edelény város honlapja.

Csongrád-Csanád megye

Fejér megye

Győr-Moson-Sopron megye

Hajdú-Bihar megye

Heves megye

Jász-Nagykun-Szolnok megye

Szolnok Megyei Jogú Város Önkormányzata (5000 Szolnok, Kossuth tér 9.) pályázatot hirdet *házi gyermekorvosi feladatok ellátására* vállalkozási formában, területi ellátási kötelezettséggel.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- csecsemő-gyermekgyógyászat szakvizsga,
- végzettséget igazoló okiratok másolata,
- Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- igazolás a működési nyilvántartásba történt bejegyzésről,
- büntetlen előélet, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- társas vállalkozásról társasági szerződés bejegyzés, illetve egyéni vállalkozói igazolvány, vagy nyilatkozat ezen dokumentumok szerződéskötésig történő beszerzéséről,
- nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy a pályázati eljárásban a résztvevők a pályázati anyagot megismerhetik,
- részletes személyi és szakmai önéletrajz.

Juttatások, egyéb információk:

- a juttatások vonatkozásában a pályázó és a NEAK közötti finanszírozási szerződés rendelkezései az irányadóak,
- a feladat ellátása teljes munkaidőben történik, helyszíne: Szolnok Megyei Jogú Város Közgyűlésének Szolnok Megyei Jogú Város területi ellátási kötelezettség alapján végzett egészségügyi alapellátása háziorvosi körzeteinek meghatározásáról szóló 18/2002. (VII. 9.) önkormányzati rendelet 2. sz. mellékletében meghatározott 8. számú házi gyermekorvosi körzet,
- az ellátandó lakosságszám kb. 800 fő,
- az önkormányzat a nyertes pályázóval a pályázatban meghatározott időre, de minimum 5 évre köt szerződést,
- a pályázatok elbírálására Szolnok Megyei Jogú Város Közgyűlésének Egészségügyi, Szociális és Környezetvédelmi Bizottsága véleményének figyelembevételével egyedi mérlegelés alapján Szolnok Megyei Jogú Város Polgármestere jogosult,
- az önkormányzat fenntartja magának a jogot, hogy a pályázati eljárást eredménytelennek nyilvánítsa.

A pályázat benyújtására vonatkozó információk:

- a pályázatokat postai úton, személyesen, vagy elektronikus úton Szalay Ferenc polgármesterhez (5000 Szolnok, Kossuth tér 9., polgarmester@ph.szolnok.hu) kell benyújtani. Kérjük a borítékon feltüntetni, hogy „Pályázat házi gyermekorvosi feladatok ellátására”.
- pályázat benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 20. nap.

- a pályázó a Szolnok Megyei Jogú Város Közgyűlésének Egészségügyi, Szociális és Környezetvédelmi Bizottsága véleményének kialakításáig jogosult hiánypótlásra, valamint pályázatának kiegészítésére,
- a pályázatról további felvilágosítás kérhető Szolnok Megyei Jogú Város Polgármesteri Hivatala Egészség- és Családügyi Osztályán, Zornánszki Ildikó osztályvezetőnél (5000 Szolnok, Kossuth tér 9. Új ép. I. em. 112-es szoba, telefon: 06 (56) 503-466, e-mail: egeszsegugy@ph.szolnok.hu).

Komárom-Esztergom megye

Nógrád megye

Pest megye

Somogy megye

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

Tolna megye

Vas megye

Veszprém megye

Zala megye

Szerkeszti az Emberi Erőforrások Minisztériuma Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.

Szerkesztőség: 1051 Bp., Széchenyi István tér 7–8. Telefon: 1/795-1347.

Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu

Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

HU ISSN 2063-1146