



Ocena funkcji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca u pacjentów z depresją jako czynnik wspomagania wyboru leku przeciwdepresyjnego – doniesienie wstępne

*The assessment of hypothalamo-pituitary-thyroid axis function in depressed patients
as a factor supporting the choice of antidepressant – the preliminary study*

JUSTYNA ORZECHOWSKA, JAN M. HORODNICKI

Z Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE. *Cel.* Prezentowana praca jest kontynuacją myśli badawczej Jana M. Horodnickiego i ma na celu ocenę podstawowego wydzielania TSH i hormonów tarczycy, T3 i T4 u pacjentów z depresją jako cech predykcyjnych wyboru najbardziej użytecznego selektywnego tymoleptyku. *Metoda.* Badaniem objęto 54 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii PAM w latach 2000–2004, z rozpoznaniem depresji endogennej, wg ICD-10. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: leczonych maprotyliną (tymoleptykiem selektywnie działającym na przekąźnictwo noradrenergiczne) oraz leczonych citalopramem (selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny). Dwukrotnie – wyjściowo i po 4 tygodniach leczenia, oceniano nasilenie zaburzeń depresyjnych wg skal: Hamiltona (HDRS), Montgomery-Asberg (MADRS) i Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI) oraz oznaczano podstawowe stężenie TSH i hormonów tarczycy (T3 i T4). *Wyniki.* Grupa pacjentów leczonych maprotyliną z ponad 50-procentową redukcją objawów depresji ($n_1=24$), co przyjęto jako poprawę, była podobna z uwagi na podstawowe wydzielanie TSH, T3 i T4 przed leczeniem do grupy pacjentów leczonych citalopramem bez poprawy ($n_4=12$). Natomiast grupa pacjentów leczonych maprotyliną bez poprawy ($n_2=6$) była podobna do grupy pacjentów leczonych citalopramem z poprawą ($n_3=12$). *Wnioski.* Uzyskane wyniki wstępnie potwierdzają hipotezę, że względna nierównowaga przekąźnictwa noradrenergicznego i serotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym, warunkująca odpowiedź terapeutyczną na selektywny tymoleptyk, może być oszacowana na podstawie wydzielania TSH i hormonów tarczycy.

SUMMARY. *Aim.* The presented study is a follow-up to Prof. Jan M. Horodnicki's scientific work and is aimed to assess the basal secretion of TSH and thyroid hormones, T3 and T4 in depressed patients as the predictive factors of choosing the most useful selective antidepressant. *Method.* The study included 54 patients hospitalised in the PAM Department of Psychiatry, within 2000–2004, diagnosed with endogenous depression, according to ICD-10. Patients were randomly assigned to two groups: treated with maprotylin (antidepressant selectively acting on the noradrenergic system) and treated with citalopram (selective serotonin reuptake inhibitor). The intensity of depressive signs and symptoms was assessed with the diagnostic scales: by Hamilton (HDRS), by Montgomery-Asberg (MADRS) and Clinical Global Impression scale (CGI), before and after 4 weeks of pharmacotherapy. *Simultaneously, basal serum concentration of TSH and thyroid hormones (T3 and T4) was measured.* *Results.* Regarding the basal secretion of TSH, T3 and T4, before treatment, the group of patients treated with maprotylin with over 50-percent reduction of depressive symptoms ($n_1=24$) was similar to the group of patients treated with citalopram with no improvement ($n_4=12$). The group of patients treated with maprotylin without improvement ($n_2=6$), was similar to the group of patients successfully treated with citalopram ($n_3=12$). *Conclusions.* The present results seem to confirm the hypothesis that the disturbed balance between the central noradrenergic and serotonergic systems responsible for the therapeutic efficacy of the selective antidepressant can be assessed on the base of TSH and thyroid hormones secretion.

Słowa kluczowe: depresja / tarczycza / leki przeciwdepresyjne

Key words: depression / thyroid / antidepressants

Depresja jest dość częstym zaburzeniem psychicznym, powodującym silne osobiste cierpienie, upośledzającym funkcjonowanie socjalne i zawodowe jednostki w społeczeństwie. Pomimo opracowania standardów leczenia chorób afektywnych [1, 2, 3, 4, 5], przy wyborze leku przeciwdepresyjnego nadal kierujemy się w dużej mierze doświadczeniem klinicznym i intuicją, co obarcza takie subiektywne decyzje terapeutyczne istotnym ryzykiem pomyłki. Wybór optymalnego leku przeciwdepresyjnego powinien być wyposażeniem skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji i kosztów [4, 6, 7, 8].

Poglądy na temat patomechanizmu zaburzeń depresyjnych ewoluowały w czasie. Jednak nadal dominuje hipoteza o ośrodkowym zachwianiu homeostazy między układami monoaminergicznymi – noradrenergicznym i serotonergicznym [9, 10]. Aktualne pozostają koncepcje o heterogenności etiologicznej populacji pacjentów z depresją endogenną – u części z nich dominować mają zaburzenia aktywności układu serotonergicznego [11, 12], u innych – niedoczynność przekaźnictwa noradrenergicznego [13]. Hipotetycznie więc, pacjenci depresyjni, u których dominuje upośledzenie neurotransmisji noradrenergicznej będą lepiej reagować na tymoleptyki selektywnie oddziałujące na przekaźnictwo noradrenergiczne, natomiast pacjenci z przewagą dysfunkcji układu serotonergicznego odpowiedzą szybszą poprawą kliniczną po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych selektywnie wpływających na przekaźnictwo serotonergiczne.

W piśmiennictwie dotyczącym zaburzeń afektywnych rozpatrywane są zależności pomiędzy aktywnością hormonalną osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej (PPT) [10, 14, 15, 16] a układem neuroprzekaźnictwa serotonergicznego [11, 17, 18] i noradrenergicznego [13, 19]. Stwierdzono, że wydzielanie podwzgórzowej tyreoliberyny

(TRH) podlega stałemu hamowaniu przez serotoninę, stąd zmniejszone wewnątrz mózgowie stężenie serotoniny doprowadzi do zwiększenia stężenia TRH w tkance mózgowej [12]. Spowoduje to stymulację sekrecji przysadkowej tyreotropiny (TSH) i w rezultacie zwiększoną produkcję trójjodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) w tarczycy [19, 20, 21]. Mimo działania układu sprzężenia zwrotnego w osi PPT nowe stężenia TSH są zbyt duże w stosunku do zwiększonej produkcji T4 [22, 23].

Koncepcja „mózgowej hipotyreozy” zakłada, że depresja może być rozpatrywana jako stan lokalnej hipotyreozy w mózgu, przy prawidłowych obwodowych stężeniach hormonów tarczycy, co byłoby wynikiem inhibicji mózgowej 5'-dejdodynyazy typu II (D-II) i upośledzonego transportu T4 przez barierę krew-mózg [19, 22]. Zmniejszone stężenie T3 w tkance mózgowej prowadzi do ośrodkowego niedoboru serotoniny, co może tłumaczyć zmiany w osi PPT obserwowane w depresji [11, 19, 21]. Ośrodkowy układ nerwowy posiada zdolność do autoregulacji – utrzymywania stężeń jodotyroniny w pobliżu normy, mimo znaczącej systemowej hipo- lub hipertyreozы – nie jest więc pasywnie zależny od osoczowych stężeń hormonów tarczycowych [9, 22, 23].

Według hipotezy głoszącej, że depresja powstaje na podłożu stanu względnego niedoboru katecholamin, szczególnie noradrenaliny, w o.u.n. [19] – podłożem rozwoju zespołu depresyjnego byłyby zmniejszona dostępność noradrenaliny w ośrodkowych adrenergicznych miejscach receptorowych [13]. Przy niezaburzonej aktywności osi PPT, gruczoł tarczycowy zareaguje na zmniejszenie ośrodkowego stężenia katecholamin zwiększoną sekrecją hormonalną [13, 24]. Hormony tarczycy, zwiększając aktywność receptorów β -adrenergicznych, mogą promować działanie noradrenaliny w ośrodkowych miejscach receptorowych [13]. U pacjentów

z depresją endogenną klinicznej poprawie towarzyszyć więc powinno zauważalne zwiększenie stężeń hormonów tarczycowych w osoczu i zwrotne zmniejszenie stężenia TSH.

Z piśmiennictwa wynika, że te wahania osoczowych stężeń hormonów osi PPT nie powodują zachwiania biochemicznej eutyreozy [7, 14] – średnie wartości parametrów tarczycowych w grupie pacjentów z depresją endogenną zwykle mieszczą się w granicach, lub na granicy normy [10, 19, 22, 25], poza przypadkami, gdy zaburzenia afektywne towarzyszą zaburzeniom funkcji gruczołu tarczowego. Typowe odchylenia, to przede wszystkim nieznaczne zwiększenie stężenia T4 w osoczu [23], brak lub zmniejszenie piku stężenia TSH w godzinach nocnych [26, 27], zmniejszona odpowiedź TSH na TRH [27].

W niniejszej pracy podjęto problem optymalizacji wyboru farmakoterapii, skupiając się na stosowaniu selektywnych tymoleptyków w leczeniu zaburzeń depresyjnych na podłożu endogennym.

Założeniem prezentowanego badania jest próba potwierdzenia hipotezy sformułowanej przez Horodnickiego [6], że przejawiany przez pacjentów z depresją endogenną wzorek aktywności osi podwzgórze–przysadka–tarczyca (oceniany na podstawie osoczowych stężeń TSH, T3 i T4) może zróżnicować tę populację pod względem dominującego patomechanizmu depresji, czyli przewagi zaburzeń układu noradrenergicznego bądź układu serotonergicznego. Takie zróżnicowanie uzasadniałoby zastosowanie w tych grupach pacjentów tymoleptyków selektywnie oddziałujących na odpowiednie neuroprzekaźniki, co byłoby formą optymalizacji wyboru leku przeciwdepresyjnego [6, 7, 28, 29, 30].

CEL PRACY

Przedstawiane badanie ma na celu ocenę podstawowego wydzielania TSH i hormonów tarczycy, T3 i T4, u pacjentów z depresją – jako cech predykcyjnych wyboru najbardziej użytecznego selektywnego tymoleptyku.

Niniejsza praca jest kontynuacją myśli badawczej Profesora Jana M. Horodnickiego [6, 7, 25, 28, 29, 30].

OSOBY BADANE

Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Etyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Warunkiem wzięcia udziału w badaniu było pisemne wyrażenie świadomej zgody, po zapoznaniu się z informacjami na temat założeń, celu i sposobu przeprowadzenia planowanego badania.

Badaniem objęto 54 pełnoletnich pacjentów hospitalizowanych w oddziale całodobowym AB Kliniki Psychiatrii PAM w latach 2000–2004, z rozpoznaniem depresji endogennej, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń Psychiczych ICD-10. Wykluczono pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy (również w wywiadzie), pacjentów przyjmujących hormony tarczycy lub leki oddziałujące na gruczoł tarczowy (np. lit) oraz pacjentów z ciężkimi chorobami somatycznymi.

W badanej populacji 54 pacjentów 80% stanowiły kobiety (43 osoby), 20% (11 osób) – mężczyźni. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 49,4 lata ($\pm 8,72$ lata). Osoby samotne stanowiły 26% badanej populacji (14 osób), 80% badanych (43 osoby) pochodziło z miast, 67% (36 osób) miało wykształcenie średnie i wyższe, aż 67% badanych (36 osób) pozostawało bez pracy, w tym 24 osoby (tj. 45% badanej populacji) miały przyznane renty inwalidzkie.

Analiza dotychczasowego wywiadu chorobowego (dotyczącego chorób psychicznych) i wcześniejszego leczenia psychiatrycznego pokazała, że średni wiek wystąpienia zaburzeń depresyjnych (tj. pierwszego zachorowania) w badanej populacji wynosił 41,8 lat ($\pm 10,14$ lat). Przeciętny czas trwania choroby wynosił 7,5 roku ($\pm 6,42$ lata), a średnia długość leczenia psychiatrycznego – 6,4 lata ($\pm 5,96$ lat). Spośród 54 badanych, u 9 osób (17% badanej populacji), rozpoznano epizod

depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, u 16 (30%) – epizod depresyjny, a u pozostałych 29 osób (53%) – epizod depresyjny w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.

METODA

Nasilenie zaburzeń depresyjnych w badanej grupie pacjentów oceniano wg skal: Hamiltona (HDRS) – 31-punktowej, Montgomery-Asberg (MADRS) i Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI), na początku i po 4 tygodniach leczenia.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: leczonych maprotyliną – tymolptykiem selektywnie działającym na przekąźnictwo noradrenergiczne oraz leczonych citalopramem – selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny.

Dwukrotnie, przed włączeniem leku i po 4 tygodniach leczenia, pobierano od każdego pacjenta po 5 ml krwi żyłnej, celem oznaczenia podstawowego stężenia TSH i hormonów tarczycy (T3 i T4) w surowicy krwi. Oznaczenia stężeń hormonów (metodą ELFA – *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*) wykonane zostały w Laboratorium Kliniki Endokrynologii PAM.

Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono z wykorzystaniem testu t-Studenta, testu różnic, testu dla współczynnika korelacji oraz testów nieparametrycznych.

WYNIKI

W wyniku losowego rozdziału pacjentów w grupie leczonej maprotyliną znalazło się 30 pacjentów ($n_M=30$) – tj. 56% badanej populacji, a w grupie leczonej citalopramem – 24 osoby ($n_C=24$) – 44% populacji. Analiza statystyczna wykazała, że obie wyodrębnione losowo subpopulacje są podobne pod względem danych demograficznych oraz wywiadu chorobowego.

Ocena dynamiki nasilenia objawów depresyjnych oszacowana skalami: HDRS, MADRS i CGI zgodnie z oczekiwaniami pokazała, że średnie wartości uległy znacznemu zmniejszeniu w obydwu grupach badanych po 4 tygodniach leczenia. Natomiast średnie wartości w skali oceniającej ogólne funkcjonowanie (GAS), zwiększyły się, co zestawiono w tabl. 1.

Dla każdego pacjenta obliczono oddzielnie wskaźnik poprawy (WP) w skalach HDRS i MADRS oraz z obu tych wskaźników średni wskaźnik poprawy wg następującego wzoru:

Tablica 1. Zestawienie średniego (średnia \pm odchylenie standardowe) nasilenia depresji w badanych grupach pacjentów – wyjściowo (przed leczeniem) i po 4 tygodniach leczenia

Nasilenie depresji wg skal	Leczeni maprotyliną $n_M=30$		Leczeni citalopramem $n_C=24$		Ogółem	
	przed leczeniem	po 4 tyg. leczenia	przed leczeniem	po 4 tyg. leczenia	przed leczeniem	po 4 tyg. leczenia
HDRS	40,5 ($\pm 10,58$)	16,3 ($\pm 7,38$)	38,4 ($\pm 9,30$)	22,5 ($\pm 9,62$)	39,6 ($\pm 9,99$)	19,1 ($\pm 8,93$)
MADRS	37,3 ($\pm 8,89$)	13,0 ($\pm 7,60$)	36,3 ($\pm 9,97$)	17,4 ($\pm 9,69$)	36,8 ($\pm 9,31$)	14,9 ($\pm 8,71$)
CGI	15 ($\pm 1,03$) 24	12 ($\pm 1,08$) 22 ($\pm 0,84$)	15 ($\pm 1,06$) 24	13 ($\pm 1,32$) 22 ($\pm 0,91$)	15 ($\pm 1,05$) 24	13 ($\pm 1,26$) 22 ($\pm 0,87$)
GAS	38 ($\pm 9,07$)	64 ($\pm 12,18$)	38 ($\pm 10,33$)	57,5 ($\pm 13,78$)	38 ($\pm 9,56$)	61 ($\pm 13,26$)

$$\frac{[\text{suma nasilenia objawów przed leczeniem}] - [\text{suma nasilenia objawów po leczeniu}]}{[\text{suma nasilenia objawów przed leczeniem}]}$$

Za poprawę stanu klinicznego po 4 tygodniach leczenia danym lekiem przeciwdepresyjnym przyjęto wartość wskaźnika poprawy większą niż 0,5. Ujemny WP interpretowano jako pogorszenie. Powyższe kryterium oceny efektu 4-tygodniowego leczenia, podzieliło zbadaną populację na cztery podgrupy pacjentów: (1) – leczeni maprotyliną, z poprawą WP >0,5 ($n_1=24$), (2) – leczeni maprotyliną, bez poprawy WP < 0,5 ($n_2=6$), (3) – leczeni citalopramem, z poprawą WP >0,5 ($n_3=12$) oraz (4) – leczeni citalopramem, bez poprawy WP <0,5 ($n_4=12$). Wartości średnie zestawiono w tabl. 2.

W wyodrębnionych podgrupach pacjentów obliczono średnie podstawowe stężenia

TSH i hormonów tarczycy w surowicy krwi. We wszystkich podgrupach, po 4 tygodniach leczenia tymoleptykiem, stwierdzono zwiększenie średniego stężenia TSH i zmniejszenie średniego stężenia T4 w osoczu. Nadto, w podgrupach pacjentów leczonych citalopramem stwierdzono zmniejszenie średniego stężenia T3. Stężenia wolnych jodotyronin nie różniły się statystycznie istotnie przed i po leczeniu w żadnej z podgrup. Wyniki zestawiono w tabl. 3.

Podgrupa pacjentów leczonych maprotyliną z poprawą (1) i podgrupa pacjentów leczonych citalopramem bez poprawy (3), są podobne pod względem podstawowego wydziałania TSH, T3 i T4 przed leczeniem – tabl. 4.

Tablica 2. Charakterystyka podgrup wydzielonych na podstawie odpowiedzi na selektywne tymoleptyki – maprotylinę i citalopram

Zmienna	(1) pozytywna odpowieź terapeutyczna na maprotylinę	(2) brak poprawy klinicznej po kuracji maprotyliną	(3) pozytywna odpowieź terapeutyczna na citalopram	(4) brak poprawy klinicznej po kuracji citalopramem
Wskaźnik poprawy	WP >0,5	WP <0,5	WP >0,5	WP <0,5
Liczebność podgrupy (N=54)	$n_1=24$	$n_2=6$	$n_3=12$	$n_4=12$

Tablica 3. Porównanie wartości średnich stężeń TSH, T3 i T4 przed i po leczeniu w podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie odpowiedzi na leczenie. Liczebność podgrupy I wynosi $n_1=23$, ponieważ wykluczono pacjenta z TSH > normy

Grupa N	Przed leczeniem					Po 4 tygodniach leczenia				
	TSH uIU/ml	fT4 ng/dl	T4 nmol/l	fT3 pg/ml	T3 nmol/l	TSH uIU/ml	fT4 ng/dl	T4 nmol/l	fT3 pg/ml	T3 nmol/l
(1) 23	1,31 ±0,70	1,00 ±0,20	97,4 ±18,1	3,14 ±0,52	1,56 ±0,38	1,92* ±0,98	0,98 ±0,26	86,3* ±10,3	3,04 ±0,33	1,52 ±0,43
(2) 6	1,57 ±0,56	1,02 ±0,14	98,5 ±16,9	2,98 ±0,30	1,88 ±0,60	1,82 ±1,15	1,17 ±0,28	93,0 ±12,4	3,10 ±0,37	1,82 ±0,86
(3) 12	1,70 ±0,97	1,02 ±0,24	95,5 ±23,7	3,13 ±0,61	1,86 ±0,50	2,42 ±1,48	1,29 ±0,49	89,8 ±29,6	3,10 ±0,80	1,80 ±0,76
(4) 12	1,29 ±0,61	0,92 ±0,07	89,7 ±9,64	3,23 ±0,26	1,52 ±0,24	1,67 ±1,13	0,96 ±0,43	80,6* ±11,7	2,83 ±0,23	1,22* ±0,27

* $p < 0,005$ i (n_1+n_2-2) l.s.s.

Tablica 4. Porównanie średnich stężeń hormonów osi PPT w podgrupach I i IV – podgrupy podobne (wyjściowo – przed leczeniem)

Hormony osi PPT	(1) Leczeni maprotyliną z poprawą $n_1 = 23$	(4) Leczeni citalopramem bez poprawy $n_4 = 12$	t
TSH [uIU/ml]	1,31 ($\pm 0,70$)	1,29 ($\pm 0,61$)	0,081
fT3 – wolne T3 [pg/ml]	3,14 ($\pm 0,52$)	3,23 ($\pm 0,26$)	-0,548
T3 – całkowite T3 [nmol/l]	1,56 ($\pm 0,38$)	1,52 ($\pm 0,24$)	0,322
fT4 – wolne T4 [ng/dl]	1,00 ($\pm 0,20$)	0,92 ($\pm 0,07$)	1,304
T4 – całkowite T4 [nmol/l]	97,4 ($\pm 18,1$)	89,7 ($\pm 11,7$)	1,297

$t_{2\alpha} = 1,6924$ dla $p=0,05$ i (n_1+n_2-2) l.s.s.

Tablica 5. Porównanie średnich stężeń hormonów osi PPT w podgrupach II i III – podgrupy podobne (wyjściowo – przed leczeniem)

Hormony osi PPT	(2) Leczeni maprotyliną bez poprawy $n_2 = 23$	(3) Leczeni citalopramem z poprawą $n_3 = 12$	t
TSH [uIU/ml]	1,57 ($\pm 0,56$)	1,70 ($\pm 0,97$)	-0,287
fT3 – wolne T3 [pg/ml]	2,98 ($\pm 0,30$)	3,13 ($\pm 0,61$)	-0,536
T3 – całkowite T3 [nmol/l]	1,88 ($\pm 0,60$)	1,86 ($\pm 0,50$)	0,070
fT4 – wolne T4 [ng/dl]	1,02 ($\pm 0,14$)	1,02 ($\pm 0,24$)	0
T4 – całkowite T4 [nmol/l]	98,5 ($\pm 16,9$)	95,5 ($\pm 29,6$)	0,217

$t_{2\alpha} = 1,7459$ dla $p=0,05$ i (n_1+n_2-2) l.s.s.

Podgrupa pacjentów leczonych maprotyliną bez poprawy (2) i podgrupa pacjentów leczonych citalopramem z poprawą (3), są podobne z uwagi na podstawowe wydzielenie TSH, T3 i T4 przed leczeniem – tabl. 5.

Stężenia średnie TSH i T3 w surowicy przed leczeniem, zestawione w tabl. 6, były większe w podzbiorze pacjentów (2) i (3) niż w podzbiorze (1) i (4).

Kolejnym etapem analizy było poszukiwanie wskaźnika, który pozwalałby na wyodrębnienie podgrup pacjentów z depresją endogenną, którzy zareagują lepiej (szybciej) na selektywny tymoleptyk. Obliczono istotność różnicy średniej z ilorazu osoczowych stężeń T4, T3 i TSH (przed leczeniem) w wydzielo-

nych podzbiorach pacjentów. Tylko wskaźnik T4:TSH w podgrupie (1) i (4) był większy niż w podgrupie (2) i (3), jak w tabl. 7.

W zbadanej populacji stwierdzono dodatnią korelację wskaźnika poprawy (WP) i ilorazu T4/TSH ($r=0,3$; $p<0,05$).

OMÓWIENIE

Pacjenci z rozpoznaniem depresji endogennej różnią się wydzieleniem TSH, T4 i T3, (tabl. 3, 4, 5 i 6) i jednocześnie odpowiadają różnie na leczenie selektywnymi tymoleptykami, maprotyliną i citalopramem (patrz tabl. 2).

Tablica 6. Porównanie średnich osoczowych stężeń TSH i T3 przed leczeniem w badanych podgrupach pacjentów

Hormony osi PPT	(2) + (3) Leczeni maprotyliną bez poprawy i citalopramem z poprawą $n_2+n_3=18$	(1) + (4) Leczeni maprotyliną z poprawą i citalopramem bez poprawy $n_1+n_4=35$	t
TSH [uIU/ml]	1,66 ($\pm 0,84$)	1,30 ($\pm 0,66$)	1,677*
T4 [nmol/l]	96,5 ($\pm 21,2$)	94,8 ($\pm 16,0$)	0,321
T3 [nmol/l]	1,86 ($\pm 0,52$)	1,54 ($\pm 0,33$)	2,675*

* $t_{2n} = 1,6753$ dla $p=0,05$ i (n_1+n_2-2) l.s.s.

Tablica 7. Wskaźniki T4:TSH (wartości przed leczeniem) dla poszczególnych z podgrup pacjentów

Hormony osi PPT	(1) Leczeni maprotyliną z poprawą $n_1'=23$	(4) Leczeni citalopramem bez poprawy $n_4=12$	(1) + (4) Leczeni maprotyliną z poprawą i citalopramem bez poprawy $n_1'+n_4=35$	(2) Leczeni maprotyliną bez poprawy $n_2=6$	(3) Leczeni citalopramem z poprawą $n_3=12$	(2) + (3) Leczeni maprotyliną bez poprawy i citalopramem z poprawą $n_2+n_3=18$
iloraz T4:TSH	109,5 \pm 83,9	88,9 \pm 58,5	102,4 \pm 75,9	75,4 \pm 45,4	69,7 \pm 32,7	71,6* \pm 36,1
iloraz T3:TSH	1,60 \pm 1,03	1,51 \pm 0,99	1,57 \pm 1,00	1,59 \pm 1,49	1,33 \pm 0,61	1,42 \pm 0,95

* różnica ilorazu T4:TSH w podgrupie I+IV i II+III - $t_{2n} = 1,6753$ dla $p=0,05$ i (n_1+n_2-2) l.s.s.

Wydaje się, że względnie większe wydzielanie TSH u części chorych związane jest z ośrodkowym zmniejszeniem przekąźnictwa serotonergicznego [11, 12]. Wykazano wcześniej, że serotonina tonicznie hamuje wydzielanie TRH i być może TSH [12]. Pacjenci tacy lepiej odpowiadali na leczenie citalopramem. Względnie małe stężenia średnie TSH przemawiać mogą za ośrodkowym zmniejszeniem przekąźnictwa noradrenergicznego [13], gdyż skuteczniejszym lekiem w tej grupie pacjentów okazała się maprotylina.

Niezwykle trudna jest interpretacja różnic średniego stężenia T4 i T3 w poszczególnych podgrupach przed i po leczeniu gdyż stężenie T3 na obwodzie zależy zarówno od uwalniania hormonu przez tarczycę, jak i od dejdynacji w tkankach obwodowych. W o.u.n.

procesy te zachodzą niezależnie od procesów na obwodzie [9, 22, 23].

Zgodnie z poglądem niektórych autorów [13], w o.u.n. istnieje równowaga między wrażliwością lub gęstością α i β receptorów noradrenergicznych w zakończeniach nerwowych i stężeniem T3. Zwiększenie stężenia T3 redukuje liczbę i wrażliwość receptorów β -adrenergicznych [13].

W naszych badaniach tylko iloraz stężeń T4/TSH wyraźnie różnicuje subpopulacje odpowiadające różnie na selektywne tymoleptyki, co zestawiono w tabl. 7.

Wydaje się, że na obecnym etapie badań regulacji wydzielania hormonów tarczycy nie można wyjaśnić mechanizmu różnej odpowiedzi terapeutycznej w zbiorze chorych z depresją endogenną.

WSTĘPNE WNIOSKI

Omówione powyżej wstępne wyniki badań potwierdzają założenia pracy, że względna nierównowaga przekąźnictwa noradrenergicznego i serotonergicznego w o.u.n., warunkująca odpowiedź terapeutyczną na selektywny tymoleptyk, może być oszacowana na podstawie wydzielania tyreoliberyny, tyroksyny i trójiodotyroniny.

Niewielki koszt oznaczenia stężeń TSH i hormonów tarczycy, jako czynnika wspomagającego wybór optymalnego leku przeciwdepresyjnego, może przynieść istotne korzyści indywidualne i społeczne, a zwłaszcza ekonomiczne – skrócenie czasu trwania epizodu depresyjnego w związku z wyborem najbardziej użytecznego leku, zredukowanie efektów ubocznych i powikłań farmakoterapii, a w efekcie – zmniejszenie nakładów finansowych na hospitalizację psychiatryczną pacjentów z depresją endogenną.

PIŚMIENNICTWO

- Majeroni BA, Hess A. The pharmacologic treatment of depression. *J Am Board Fam Pract* 1998; 11 (2): 127–39.
- Marangell LB. Augmentation of standard depression therapy. *Clin Ther* 2000; 22 (supl A): A25–A41.
- Nemeroff CB, Owens MJ. Treatment of mood disorders. *Nat Neurosci* 2002; (5 supl): 1068–70.
- Sachs GS, Prinz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No: 1–104.
- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med (US)* 2000; 132 (9): 738–42.
- Horodnicki JM. A proposal of research method for a computer aided diagnosis and drugs choice in a clinical psychiatry. W: Operational research applied to health services. Proceedings of the 16th annual meeting of the EURO Working Group. Wrocław: Wydawnictwo Politechniki Wrocławskiej. Prace Naukowe Instytutu Organizacji i Zarządzania Politechniki Wrocławskiej Nr 61, seria: Konferencje 20; 1991: 226–31.
- Horodnicki JM, Orzechowska J. The proposal of research method for computer aid of drug application in clinical psychopharmacotherapy. *Int J Neuropsychopharmacol Ther* 2000; P.03.252.
- Stewart A. Choosing an antidepressant: effectiveness based pharmacoeconomics. *J Affect Disord* 1998; 48 (2–3): 125–33.
- Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry (Scotland)* 2001; 2 (2): 59–69.
- Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of affective disorders: Hypothalamic – pituitary – thyroid axis. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 21 (2).
- Cleare AJ, McGregor A, O’Kane V. Neuroendocrine evidence of correlations between hypothyreosis, low central 5-HT activity and depression. *Clinical Endocrinology* 1995; 43: 713–9.
- Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Diep TS, Crocq MA, Macher JP. Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24 (7): 695–712.
- Whybrow PC, Prange Jr AJ. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. Its relevance to Affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 106–13.
- Hofmann PJ, Nutzinger DO, Kotter MR, i wsp. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord (Netherlands)* 2001; 66 (1): 75–7.
- Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid (US)* 1998; 8 (10): 951–6.
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. Assessment of basic hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: Results of controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 607–20.
- Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function – a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (1): 27–34.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselman B, Vitouch O, Rauh M. Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with season-

- nal affective disorder during summer. *Psychol Med* 1998; 28 (2): 257–64.
19. Kirkegard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinology* 1998; 138 (1): 1–9.
 20. Joffe RT. Peripheral thyroid hormone levels in treatment resistant depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (8): 1053–5.
 21. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (10): 1689–91.
 22. Foltyn W, Nowakowska-Zajdel E, Danikiewicz A, Brodziak A. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca w depresji. *Psychiatr Pol* 2002; 36 (2): 281–92.
 23. Kirkegaard C, Korner A, Faber J. Increased production of thyroxin and abnormally high serum thyroxin levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 472–6.
 24. Upadhyaha L, Agrawal JK, Dubey GP, Udupa KN. Biogenic amines and thyrotoxicosis. *Acta Endocrinologica* 1992; 126: 315–8.
 25. Szakowski A, Horodnicki JM. Psychopatologiczny obraz depresji i zachowanie się niektórych testów hormonalnych a odpowiedź terapeutyczna na tymoleptyki. *Psychiatr Pol* 1992; 1–2: 24–8.
 26. Peteranderl C, Antonijevic IA, Steiger A, Murck H, Held K, Frieboes RM, Uhr M, Schaaf L. Nocturnal secretion of TSH and ACTH in male patients with depression and healthy controls. *J Psychiatr Res* 2002; 36 (3): 189–96.
 27. Staner L, Duval F, Calvi-Gries F, Mokrani MC, Bailey P, Hode Y, Toussaint M, Luthringer R, Muzet A, Macher JP. Morning and evening TSH response to TRH and sleep EEG disturbances in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25 (3): 535–47.
 28. Horodnicki JM. Dalsze rozwinięcie komputerowego programu wspomaganie diagnozy i wyboru terapii. *Psychiatr Pol* 1992; 16 (1/2): 18.
 29. Horodnicki JM, Pobocho J, Kobiernicka Ż. Verification of the therapeutical prognosis to the chosen neuroleptic agent response in patients with paranoid schizophrenia. Abstract in: JFONP (JSSNO924-997x), 1993; 3: 309.
 30. Horodnicki JM, Szakowski A, Pobocho J, Czekalski S, Kacperczyk J, Wdowiak J. Ocena zależności między terapeutyczną i hormonalną odpowiedzią na tymoleptyki chorych z depresją endogenną. I. Wydzielanie tyreotropiny i hormonów tarczycy. *Psychiatr Pol* 1988; 1: 196–204.

*Adres: Dr Justyna Orzechowska, Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej,
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin*