

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną w toku farmakoterapii depresji u osób z chorobą afektywną dwubiegunową¹

Depressive-to-manic phase inversion in the course of antidepressive treatment of patients with bipolar affective disorder

IWONA KOSZEWSKA

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *Przedmiotem rozprawy jest zjawisko zmiany fazy z depresyjnej na maniakalną w przebiegu leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej. Przedmiotem analizy jest 118 epizodów zmiany fazy obserwowanych u 333 chorych leczonych w oddziale chorób afektywnych (red.).*

SUMMARY. *The author's doctoral dissertation is devoted to the phenomenon of phase inversion (from depressive to manic) in the course of treatment of bipolar affective disorder. 118 episodes of phase inversion were analyzed in 333 patients treated in the Department of Affective Disorders (Eds.).*

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa / depresja / mania / farmakoterapia / leki przeciwdepresyjne / zmiana faz

Key words: bipolar affective disease / depression / mania / pharmacotherapy / antidepressive drugs / phase inversion

W leczeniu depresji endogennej najczęściej stosowane są leki przeciwdepresyjne. Ich wpływ na wieloletni przebieg chorób afektywnych nie został dostatecznie poznany. W chorobie afektywnej jednobiegunowej leki te mogą działać także profilaktycznie, natomiast w chorobie afektywnej dwubiegunowej ich wpływ może być niekorzystny i prowadzić do zwiększenia liczby nawrotów, powodować zmianę fazy depresyjnej w maniakalną, czy wywoływać naprzemienny przebieg choroby. Brak jest w piśmiennictwie jednoznacznych ustaleń na temat czynników ryzyka nagłego przejścia depresji w manię. Większość autorów (Wehr i Goodwin, Prien, Quitkin, Himmelhoch) przypisuje wyzwalającą rolę

farmakoterapii, zwłaszcza trójpierścieniowym lekom przeciwdepresyjnym. Inni (Lewis i Winokur, Angst) nie podzielają tego poglądu sądząc, że zmiana fazy wynika jedynie z naturalnego przebiegu choroby.

CEL

Celem pracy była weryfikacja następujących hipotez badawczych:

1. Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną ma związek z farmakoterapią zespołu depresyjnego. Częstość tego zjawiska wzrasta u chorych leczonych długotrwale lub wielokrotnie lekami przeciwdepresyjnymi.

¹ Streszczenie rozprawy doktorskiej (promotor: prof. dr hab. Stanisław Pużyński), obronionej przed Radą Naukową Instytutu Psychiatrii i Neurologii 15. VI. 1994 r.

2. Profil farmakologiczny leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem zmiany fazy.
3. Niektóre cechy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz cechy pacjentów pozwalają na przewidywanie zmiany fazy.

BADANI PACJENCI I METODA

Badaniami objęto 333 chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, leczonych z powodu depresji w Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w latach 1972-1992. U 118 osób wystąpiła podczas leczenia depresji w Oddziale zmiana fazy depresyjnej w maniakalną, u 215 osób takiej zmiany nie obserwowano.

Analizowano łącznie 371 faz depresyjnych: 323 epizody depresyjne u 118 chorych ze zmianą fazy oraz 48 faz u 30 chorych bez zmiany fazy w przebiegu choroby.

Z grupy chorych ze zmianą fazy podczas leczenia wybrano 30 chorych tej samej płci, o podobnej długości choroby (5 lat) oraz zbliżonych wiekiem (5 lat) do tej samej liczby chorych, u których nigdy w przebiegu choroby nie wystąpiło przejście depresji w manię.

Za kryterium rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) przyjęto: wystąpienie w przebiegu choroby co najmniej jednego zespołu depresyjnego typu endogenego oraz zespołu maniakalnego (bądź hipomaniakalnego), przedzielonych okresem remisji lub występujących jeden po drugim.

Za zmianę fazy depresyjnej w maniakalną uznano bezpośrednio (bez okresu remisji) przejście depresji w manię (hipomanię) trwającą co najmniej 3 dni.

Przedmiotem analizy były cechy demograficzne i kliniczne chorych, przebieg choroby afektywnej oraz postępowanie lecznicze, zwłaszcza stosowanie leków przeciwdepresyjnych.

Dane będące przedmiotem analizy uzyskano z klinicznej dokumentacji lekarskiej i gromadzono w komputerowym programie bazy danych Paradox. Podstawowymi parametrami

opisującymi analizy były: wartości średnie i odchylenia standardowe oraz odsetki. Zastosowano: test χ^2 , test T-Studenta, analizę regresji oraz wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA).

WYNIKI

Wyniki opracowano w dwóch częściach. Część I dotyczyła analizy chorych ze zmianą fazy podczas leczenia: analizowano cechy demograficzne i kliniczne chorych, terapię depresji w czasie zmiany fazy, a następnie porównano nawroty depresyjne bez zmiany fazy i zakończone przejściem w manię u tych samych osób. Część II została poświęcona porównaniu chorych ze zmianą fazy i bez takiej zmiany w przebiegu choroby oraz porównaniu nawrotów depresyjnych u tych chorych pod względem obrazu klinicznego i leczenia.

Z przeprowadzonych badań wynika, że u 35% chorych leczonych z powodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej można spodziewać się wystąpienia manii bezpośrednio po depresji; przy czym u kobiet zjawisko to występuje dwukrotnie częściej niż u mężczyzn. Dane te są zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów (Kukopulos, Lewis i Winokur, Quitkin, Angst), którzy szacowali częstość zmiany fazy u podobnego odsetka osób, także z przewagą u kobiet.

Dane demograficzne i kliniczne

Na podstawie analizy 118 chorych, u których obserwowano co najmniej jedną zmianę fazy $d \rightarrow m$ i porównaniu z chorymi bez zmiany fazy w przebiegu choroby, opracowano charakterystykę cech demograficznych i klinicznych tych chorych (tab. 1). Nie stwierdzono, aby przebieg choroby ze zmianami faz miał związek z gorszym funkcjonowaniem społecznym niż u chorych bez zmiany fazy.

Przebieg choroby

U większości badanych ze zmianą fazy choroba wystąpiła około 39 r.ż. Nie obserwowano

Tablica 1. Wybrane cechy demograficzne i kliniczne chorych ze zmianą fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Cechy	Chorzy ze zmianą fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu CHAD (n=118)		Porównanie chorych	
			ze zmianą fazy (n=30)	bez zmiany fazy (n=30)
1. Płeć: kobiety mężczyźni	85 (72%) 33 (28%)	18 12	18 12	
2. Wiek (lata)	54,7 ($\pm 13,9$)	47,4 ($\pm 13,6$)	7,6 ($\pm 13,3$)	
3. Wiek zachorowania	39,0 ($\pm 14,7$)	35,7 ($\pm 14,2$)	36,3 ($\pm 13,3$)	
4. Długość choroby	16,1 ($\pm 13,2$)	12,1 ($\pm 10,5$)	11,3 ($\pm 10,1$)	
5. Choroby psychiczne u bliskich krewnych	14 (12%)		n.z.	
6. Przebyte choroby OUN	24 (20%)		n.z.	
7. Uzależnienie od alkoholu lub leków	4 (20%)		n.z.	

Tablica 2. Wybrane cechy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Cechy	Chorzy ze zmianą fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu CHAD (n=118)		Porównanie chorych	
			ze zmianą fazy (n=30)	bez zmiany fazy (n=30)
1. Liczba przebytych depresji	8 ($\pm 6,1$)		n.z.	
2. Liczba przebytych manii	6 ($\pm 6,3$)		n.z.	
3. Liczba przebytych zmian faz $d \rightarrow m$	4 ($\pm 3,7$)		-	
4. Typ pierwszej fazy choroby depresja mania	106 (90%) 12 (10%)	25 (84%) 5 (16%)	18 (60%)*/ 12 (40%)	
5. Liczba depresji do pierwszej manii	2,9 ($\pm 2,1$)	2,4 ($\pm 2,1$)	1,1 ($\pm 1,9$)**/**	

*/ 0.05 > p > 0.01

**/ p < 0.01

związku między wiekiem zachorowania a częstością zmian fazy $d \rightarrow m$; potwierdzono natomiast dane z literatury, że tzw. późny początek choroby sprzyja większej częstości nawrotów. Nie potwierdzono danych Wehra i Goodwina (1987) oraz Nasrallaha i wsp. (1982), którzy wskazywali, że wczesny początek choroby zwiększa ryzyko wystąpienia zmian faz $d \rightarrow m$.

Potwierdzono, że typ pierwszej fazy może informować o dalszym przebiegu choroby; mianowicie rozpoczęcie choroby od manii może wskazywać na przebieg bez zmiany fazy w przyszłości. U chorych bez zmiany fazy pierwsza mania częściej występowała na początku choroby; jako pierwsza faza chorobowa bądź po pierwszym epizodzie depresyjnym. U chorych ze zmianą fazy pierwsza w życiu mania występowała u 70% chorych bezpośrednio po depresji, często po pierwszym epizodzie depresyjnym (42%),

rzadko jako pierwsza faza choroby (u 10%) (tabl. 2).

Przeprowadzono bliższą analizę przebiegu choroby do pierwszej zmiany $d \rightarrow m$ (tab. 3). Stwierdzono, że pierwsza zmiana fazy występuje najczęściej w pierwszych latach choroby (średnio po 7,5 latach), zwykle po pierwszych nawrotach depresji. U niektórych jednak osób zmiana ta pojawia się późno (u 15% po 20 latach choroby). Pierwsza zmiana częściej występuje u osób starszych, najczęściej między 45-60 r.ż. Nie potwierdzono więc danych Wehra i Goodwina (1987), że młody wiek sprzyja występowaniu zmiany fazy. Okazało się też, że ryzyko wystąpienia zmiany fazy rośnie wraz z liczbą przeżytych manii. Obserwacja ta jest zgodna z danymi Bunneya (1972) Akiskala (1977), Winokura i Kadrmasa (1989).

Dalsza analiza przebiegu choroby w zależności od czasu ujawnienia się pierwszej zmiany fazy wykazała, że chorych, u których

Tablica 3. Przebieg choroby afektywnej do pierwszej zmiany fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Okoliczności wystąpienia pierwszej zmiany fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu CHAD	Liczba osób	odsetki (n=118)
1. Długość choroby (średnia: 7,5 lat \pm 9,7)		
do 5 lat	63	(53%)
5 - 10 lat	21	(18%)
10 - 20 lat	18	(15%)
powyżej 20 lat	16	(14%)
2. Liczba przeżytych depresji		
1	50	(42%)
2 - 4	48	(41%)
powyżej 5	17	(17%)
3. Liczba przeżytych manii		
0	82	(70%)
1 - 2	22	(18%)
powyżej 2	14	(12%)
4. Wiek chorych (średnia: 46,7 lat \pm 22,1)		
do 30 lat	14	(12%)
30 - 45 lat	34	(29%)
45 - 60 lat	49	(42%)
powyżej 60 lat	21	(18%)

Tablica 4. Terapia depresji w czasie zmiany fazy $d \rightarrow m$ (liczba faz = 210)

Typ leczenia	Liczba faz $d \rightarrow m$	odsetki (n=210)
1. LPD ogółem	186	89%
wyłącznie LPD	153	73%
LPD + neuroleptyk	25	12%
LPD + deprywacja snu	7	3%
LPD + EW	1	<3%
2. Neuroleptyki lub anksjolityki	21	10%
3. EW	1	<1%
4. Bez leczenia biologicznego	2	1%

zmiana fazy wystąpiła we wczesnym okresie, cechuje cięższy przebieg choroby: większa nawrotowość oraz częstsze występowanie zmiany fazy $d \rightarrow m$ w porównaniu z osobami, u których zmiana fazy wystąpiła w późnym okresie choroby. Jest to zgodne z danymi Posta, który wskazuje na większe ryzyko występowania zmiany fazy u osób, u których zmiana taka chociaż raz wcześniej wystąpiła.

Nie obserwowano różnic w obrazie klinicznym depresji pomiędzy nawrotami z przejściem w manię i bez takiego przejścia. Stwierdzono natomiast, że depresje zakończone remisją wykazują większe nasilenie w porównaniu ze stanami depresyjnymi zakończonymi zmianą fazy. Stwierdzono ponadto, że depresje zakończone przejściem w manię są przeważnie krótsze (średnia 4,4 miesiąca) w porównaniu z fazami zakończonymi stanami remisji (średnia 6,6 miesiąca). Wynik ten jest zbliżony do danych podawanych przez Angsta (1987). Nie potwierdzono także udziału czynników psychogennych i somatogennych w wyzwalaniu zmiany fazy.

Zaobserwowano natomiast powiązanie między nasileniem depresji i manii po niej występującej, mianowicie ciężkie depresje kończyły się manią o wyraźnym nasileniu, natomiast depresje o nasileniu umiarkowa-

nym lub lekkim przechodziły w stany hipomanii.

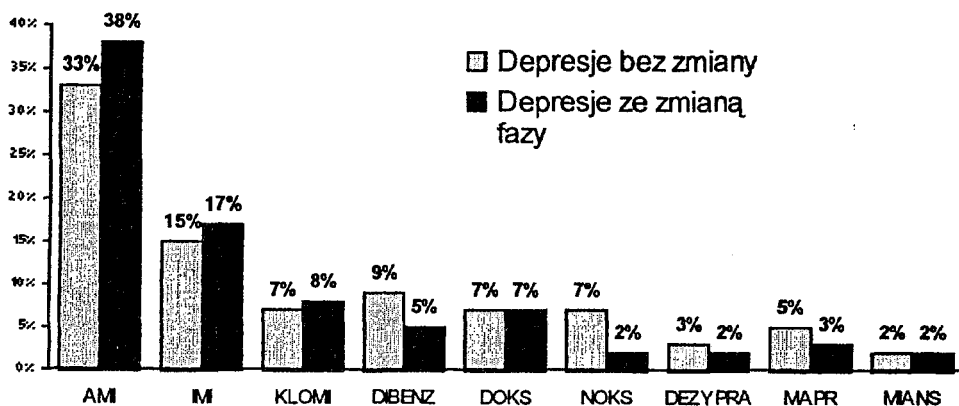
Powyższe wyniki zdają się potwierdzać koncepcję Posta (1987) dotyczącą przebiegu choroby afektywnej wynikającą ze zjawiska rozniecania (*kindling*).

Leczenie

Większość badanych nawrotów depresyjnych leczono metodami biologicznymi, najczęściej stosowano leki przeciwdepresyjne (ok. 90% faz) i jedynie przy 1% nawrotów nie stosowano takich metod (tabl. 4). Najczęściej (w 89%) w czasie wystąpienia zmiany fazy stosowano leki przeciwdepresyjne (w 73% nawrotów jako monoterapia).

Porównanie rodzaju terapii biologicznej i częstości stosowania poszczególnych rodzajów leków przeciwdepresyjnych w nawrotach zakończonych zmianą fazy i bez takiej zmiany wykazało, że analizowane grupy nawrotów depresyjnych leczone były podobnie (rys. 1).

Analizując wszystkie kuracje prowadzone przy pomocy leków przeciwdepresyjnych stwierdzono, że 33% kuracji tymi lekami kończy się zmianą fazy $d \rightarrow m$, przy czym częściej zjawisko to występuje podczas stosowania trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych (35%) aniżeli leków II generacji (17%)



Rysunek 1. Częstość stosowania wybranych leków przeciwdepresyjnych w nawrotach bez zmiany fazy oraz ze zmianą fazy $d \rightarrow m$.

($p < 0.01$). Ryzyko wystąpienia manii było największe w przypadku leczenia amitryptyliną, imipraminą i klomipraminą (42 - 35%), najmniejsze przy stosowaniu mianseryny, nomifenzyny, trazodonu (9 - 10%). Chociaż istotne statystycznie różnice stwierdzono tylko w przypadku noksyptyliny i mianseryny w porównaniu do amitryptyliny, można jednak dostrzec zależność między ryzykiem zmiany fazy a powinowactwem leków przeciwdepresyjnych do receptora muskarynowego, co mogłoby wskazywać na udział mechani-

zmów cholinergicznycych w wywoływaniu zmiany fazy (Pużyński 1988, Koszewska i Pużyński 1991) (tabl. 5).

Za udziałem mechanizmów cholinergicznycych w zjawisku zmiany fazy $d \rightarrow m$ przemawiają także istotne różnice w częstości zmiany fazy między dwoma głównymi grupami leków przeciwdepresyjnych (lekami trójpierścieniowymi i lekami II generacji). Nie potwierdzono wysokiego ryzyka zmiany fazy $d \rightarrow m$ w toku stosowania tzw. tachytymoleptyków (dezypraminy).

Tablica 5. Powinowactwo leków przeciwdepresyjnych do receptora muskarynowego w jądrze ogoniastym mózgu człowieka (za El-Fakahany i Richelson, 1983) oraz częstość zmiany fazy depresyjnej w maniakalną w toku farmakoterapii depresji u osób z chorobą afektywną dwubiegunową

Lek przeciwdepresyjny	Powinowactwo do receptora muskarynowego	Liczba kuracji zakończonych zmianą fazy $d \rightarrow m$ (odsetek)
1. Amitryptylina	5,5	42%
2. Imipramina	1,1	40%
3. Klomipramina	2,7	35%
4. Doksepina	1,3	26%
5. Dezypramina	0,5	18%
6. Dibenzepina	brak danych	26%
7. Mianseryna	0,12	10%
8. Noksyptylina	brak danych ^{*/}	15%

^{*/}W świetle badań klinicznych przeprowadzonych w II klinice Psychiatrycznej - lek wykazuje znikomy wpływ cholinolityczny

Stwierdzono, że w nawrotach depresyjnych bez zmiany fazy łączny okres stosowania leków przeciwdepresyjnych jest istotnie dłuższy niż w nawrotach zakończonych bezpośrednim przejściem w manię. Nie stwierdzono natomiast różnic w długości depresji do czasu podjęcia farmakoterapii (rys. 2).

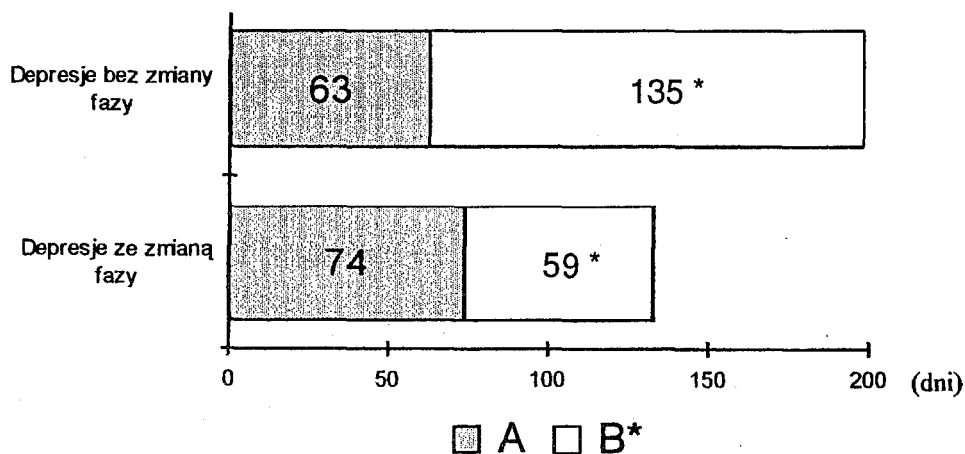
Leczenie psychotropowe, w tym wielokrotne i przewlekłe, poprzedzające wystąpienie analizowanych nawrotów, nie różniło się istotnie pomiędzy grupami. Także częstość występowania lekooporności w porównywanych nawrotach była podobna.

Zarówno z teoretycznego, jak i z klinicznego punktu widzenia istotne wydaje się stwierdzenie dość rzadkiego przyjmowania leków profilaktycznych, zwłaszcza karbamazepiny, przez chorych ze zmianą fazy. U chorych bez zmiany fazy leczenie profilaktyczne stosowano dwukrotnie częściej.

Analiza nawrotów depresyjnych zakończonych manią u osób, u których zmiana fazy wystąpiła co najmniej dwa razy w czasie hospitalizacji, wykazała, że zjawisko zmiany fazy występuje w toku stosowania różnych

leków przeciwdepresyjnych u tych samych osób. Zdarza się, że kuracja tym samym lekiem przeciwdepresyjnym idzie w parze ze zmianą fazy w czasie jednego nawrotu depresji, zaś leczenie następnego nawrotu tym samym lekiem nie wiąże się z takim powikłaniem. Jednocześnie na uwagę zasługuje fakt, że lekiem, który szczególnie często idzie w parze ze zmianą depresji w manię w toku kuracji tych samych chorych, jest amitryptylina.

Podsumowując - wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że zjawisko zmiany fazy depresyjnej w maniakalną zależy w większym stopniu od czynników wewnętrznych, charakterystycznych dla danego chorego niż od oddziaływań zewnętrznych. Pośrednio świadczy o tym wielokrotnie obserwowane u tych samych pacjentów zjawisko zmiany fazy przy stosowaniu różnych leków. Istotne też wydaje się spostrzeżenie, że leczenie amitryptyliną i innymi lekami wykazującymi wpływ cholinolityczny nie zwiększa prawdopodobieństwa zmiany fazy u wszystkich leczonych, a jedynie u pewnej podgrupy osób. Chorzy szczególnie



A - średnia długość depresji do podjęcia leczenia (dni)

B* - średnia długość stosowania LPD (dni) ($p < 0,01$)

(A + B)* - średnia długość depresji (dni) ($p < 0,05$)

Rysunek 2. Długość depresji, czas podjęcia leczenia oraz łączna długość stosowania leków przeciwdepresyjnych u chorych ze zmianą fazy i bez takiej zmiany - w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

narażeni na wystąpienie zmiany fazy depresyjnej w maniakalną w toku farmakologicznego leczenia nawrotu depresyjnego, to kobiety po 45 r.ż., u których pierwsza w życiu mania wystąpiła bezpośrednio po depresji bądź jako pierwsza faza choroby, u których wcześniej, najczęściej na początku choroby już, obserwowano zmianę fazy. Leczona depresja zwykle nie wykazuje większego nasilenia, leczenie prowadzone jest przy pomocy amitryptyliny, imipraminy bądź klomipraminy, rzadko stosuje się przy tym postępowanie profilaktyczne. Wysoka częstość zmiany fazy depresyjnej w maniakalną w toku stosowania leków o dużym potencjale cholinolitycznym ośrodkowym, może wskazywać na szczególne znaczenie zaburzeń równowagi między przekaznictwem cholinergicznym i innymi układami neuroprzekaznikowymi u tych chorych. Zagadnienie to wymaga badań z zastosowaniem odpowiednich metod badawczych.

WNIOSKI

1. Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną występuje u 35% pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Zjawisko to obserwuje się dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Najczęściej występuje u osób w wieku 45 - 60 lat.
2. Pierwsza zmiana fazy pojawia się zazwyczaj w pierwszych latach choroby, najczęściej po pierwszych nawrotach depresji.
3. Chorzy szczególnie narażeni na zmianę fazy charakteryzują się wystąpieniem pierwszej manii bezpośrednio po depresji. Ryzyko

zmiany fazy wzrasta z liczbą przebytych epizodów maniakalnych oraz zwiększa się wraz z liczbą przebytych wcześniej zmian faz $d \rightarrow m$.

4. U osób ze zmianą fazy depresja o głębokim nasileniu jest często zapowiedzią pojawienia się manii, zaś depresja o mniejszym nasileniu (subdepresja, depresja lekka) - hipomanii.
5. Nawroty depresyjne zakończone bezpośrednim przejściem w manię są krótsze aniżeli nawroty zakończone remisją.
6. Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną w toku farmakoterapii występuje najczęściej w czasie stosowania klasycznych leków przeciwdepresyjnych o silnym działaniu cholinolitycznym ośrodkowym (zwłaszcza amitryptyliny). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych hamujących selektywnie wychwyt serotoniny i innych leków II generacji wiąże się z mniejszym ryzykiem zmiany fazy.
7. Nie potwierdzono hipotezy, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zmiany fazy depresyjnej w maniakalną.
8. Chorzy bez zmiany fazy $d \rightarrow m$ w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej częściej są leczeni profilaktycznie solami litu i karbamazepiną niż chorzy, u których występuje zmiana fazy. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

(pełna informacja bibliograficzna w oryginale rozprawy)

*Adres: Dr Iwona Koszewska, II Klinika Psychiatryczna IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*