



## Ocena szybkości działania leków przeciwdepresyjnych z wykorzystaniem pomiaru procesów poznawczych jako wskaźnika skuteczności farmakoterapii

*Cognitive processes in evaluation of speed and efficacy of antidepressant treatment in depression*

STANISŁAW PUŻYŃSKI, IWONA KOSZEWSKA, EWA HABRAT-PRAGŁOWSKA, SŁAWOMIR FORMAL, DOROTA BZINKOWSKA, DOROTA GRĄDZKA, ANTONI KALINOWSKI, JUSTYNA MORAWIEC-PILIPIUK, BARBARA REMBERK, ŁUKASZ ŚWIĘCICKI, JAROSŁAW TORBIŃSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

**Cel.** Ocena szybkości działania leków przeciwdepresyjnych mierzona ich wpływem na procesy poznawcze oraz objawy kliniczne zespołu depresyjnego.

**Metoda.** Zbadano 43 osoby z rozpoznaniem zespołu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej w toku leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. Wszystkim chorym wykonano testy psychologiczne z Wiedeńskiej Baterii Testów (test reakcji prostej, test wyboru, czujności i test Persev) oraz wykonano pomiary stanu klinicznego skalą MADRS. W grupie wyodrębniono 8 osób, które pozytywnie zareagowały na leczenie w dniu 28 leczenia oraz podgrupy leczone lekami przeciwdepresyjnymi I i II generacji.

**Wyniki.** Nie stwierdzono istotnej poprawy procesów poznawczych w toku farmakoterapii depresji w kolejnych badaniach między dniem 0 a 28 stosowanej farmakoterapii. Nie stwierdzono, aby istotnej redukcji objawów depresji mierzonej kwestionariuszami MADRS towarzyszyła istotna poprawa w zakresie procesów poznawczych oceniana testami z Wiedeńskiej Baterii Testów. Zmiany w zakresie funkcji poznawczych nie są wczesnym predyktorem skuteczności farmakoterapii. Stwierdzono, że w dniu 21 leczenia wyniki w skali MADRS ujemnie korelują z wynikami testów czasu reakcji w grupie osób, u których stwierdzono w dniu 28 leczenia istotną poprawę stanu klinicznego. Brak poprawy w pierwszych trzech tygodniach leczenia (mierzonej wynikami MADRS) nie oznacza braku poprawy w dniu 28 leczenia.

**Wnioski.** Testy psychologiczne zastosowane do oceny ustępowania zaburzeń procesów poznawczych w toku farmakoterapii depresji w pierwszych czterech tygodniach leczenia okazały się mało czułe. Nie stwierdzono odmiennego wpływu na procesy poznawcze klasycznych leków przeciwdepresyjnych i leków nowej generacji.

### SUMMARY

**Objectives.** The speed of action of antidepressants was assessed in terms of their effect on cognitive processes and clinical symptoms of the depressive syndrome.

**Methods.** 43 patients diagnosed with depressive syndrome in the course of affective disorder were examined during antidepressant treatment. The psychological evaluation included the Vienna Battery Tests (simple reaction time, RT with choice, tests for alertness and perseveration). The patients' clinical state was assessed using the MADRS scale. In the sample under study 8 patients were identified who responded well to treatment on the 28<sup>th</sup> day of therapy, as well as subgroups receiving I or II generation antidepressants.

**Results.** No significant improvement of cognitive processes was found in the course of pharmacotherapy of depression between treatment days 0 and 28. A significant reduction in depressive symptoms severity as measured by the MADRS scale was not associated with a significant improvement of cognitive processes measured using the Vienna Test Battery. Changes of cognitive functions were not an early predictor of pharmacological treatment efficacy. Negative correlation was found on day 21<sup>st</sup> between the MADRS scores and performance on the reaction time tests in the group of patients who demonstrated a significant improvement of their clinical state on 28<sup>th</sup> day of treatment. Lack of improvement during the first three weeks of treatment (as measured by MADRS scores) does not preclude an improvement on day 28<sup>th</sup> of therapy.

**Conclusions.** The psychological tests used to assess improvement of cognitive processes in the course of pharmacotherapy of depression during the first four weeks of treatment turned out to be insufficiently sensitive. Classical antidepressants did not differ from the new generation pharmaceuticals as regards their effect on cognitive processes.

---

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna / procesy poznawcze / leki przeciwdepresyjne

**Key words:** affective disorders / cognitive processes / antidepressants

---

Powszechnie znany fakt występowania zaburzeń procesów poznawczych w chorobach afektywnych spowodował wzrost zainteresowania tym, czy zmiany zachodzące pod wpływem farmakoterapii depresji w ich

natężeniu mogą być wczesnym wskaźnikiem szybkości działania leków przeciwdepresyjnych. Wyniki dotychczasowych prac nie są jednoznaczne [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Postuluje się [1, 6], że leki przeciwdepresyjne nie

wywierają bezpośredniego, korzystnego wpływu na procesy poznawcze, a nawet mogą je pogarszać. Prawdopodobnie obserwowana poprawa jest spowodowana głównie zmniejszaniem takich objawów depresji, jak np. spowolnienie psychoruchowe, zwiększenie motywacji do rozwiązywania zadań testowych, jak również wpływu mechanizmów cholinergicznym tych leków. Najnowszy przegląd badań dotyczących procesów poznawczych w chorobach afektywnych przedstawili Borkowska i Rybakowski [7].

Badania neuropsychologiczne wykonane u osób z depresją sugerują pozytywny wpływ na procesy poznawcze niektórych leków nowej generacji [1, 6]. Badanie dynamiki procesów poznawczych i ich zmian pod wpływem leczenia wiąże się z wieloma ograniczeniami metodologicznymi [8]. Spowodowane to jest m. in. wtórnym wpływem objawów depresji, np. obniżonej samooceny czy obniżonej umiejętności korzystania z informacji umożliwiających weryfikowanie hipotez testowych, co rzutuje na poziom wykonania zadań. Nadal trudno jest oddzielić objawy, które pierwotnie zaburzają funkcjonowanie poznawcze od wtórnego zaburzającego wpływu nastroju depresyjnego i jego psychologicznych konsekwencji na pogorszenie procesów poznawczych.

Szczegółowy opis metod oceny szybkości działania leków przeciwdepresyjnych i towarzyszących im problemów zawiera odrębne opracowanie [9].

Przedstawiana praca stanowi kontynuację badań przedstawionych w innej publikacji. Celem poprzedniej pracy była ocena przydatności wybranych metod klinicznych i zestawu testów do pomiaru procesów poznawczych jako wskaźników skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych [4]. Wyniki pracy nie wykazały istotnej poprawy procesów poznawczych w trakcie leczenia depresji w kolejnych badaniach między dniem 0 a 28 stosowanej farmakoterapii oraz korelacji między zmianą oceny stanu klinicznego mierzoną Skalą Montgomery-Asberg (MADRS) oraz *Clinical Global Impression* (CGI) a zmianami zachodzącymi w procesach poznawczych. Najbardziej czułym narzędziem oceniającym skuteczność prowadzonej farmakoterapii okazała się skala MADRS, której wyniki już w 8 dniu leczenia sygnalizowały istotną poprawę stanu klinicznego, która postępowała w kolejnych dniach prowadzonej leczenia. Zastosowane testy psychologiczne z Wiedeńskiej Baterii Testów okazały się mało czułe w ocenie ustępowania zaburzeń poznawczych w toku farmakoterapii depresji. Powyższe wyniki spowodowały konieczność modyfikacji metody badawczej. W związku z tym zdecydowano się na modyfikację punktów czasowych przeprowadzania oceny. W projekcie badań oraz w badaniach przeprowadzonych w pierwszym etapie była ona dokonywana w dniu przed rozpoczęciem leczenia (dzień 0), po 3 dniach leczenia, w 7, 9, 14, 21 i 28 dniu leczenia. Stwierdzono, że zmiany zarówno dotyczące wyników testów psychologicznych, jak i ocen klinicznych dokonywanych przez lekarza pojawiają się w 8 dniu leczenia. Zdecydowano, że badania będą przeprowadzane w dniu 0, 7, 14, 21, 28 stosowania leków

przeciwdepresyjnych. Częstotliwość pomiaru oraz czas całego badania (ok. 60 min.) okazały się męczące dla wielu pacjentów, zmniejszało to ich motywację do udziału w badaniach (powodując m.in. odmowę brania udziału w niektórych pomiarach, pogorszenie współpracy z chorym). Spowodowało to również modyfikację procedury badawczej. Zrezygnowano z tych testów psychologicznych, których wyniki badań w poszczególnych dniach nie różniły się między sobą, a brak istotnych różnic w odchyleniach standardowych sugerował, że jest to tendencja dotycząca wszystkich osób badanych. Zrezygnowano również z tych testów, które w większym stopniu badają styl poznawczy niż czasowe parametry dotyczące procesów poznawczych. Zrezygnowano z badania testem Gemat, Corsi, Hypo, Mils.

## CEL

Celem pracy była ocena szybkości działania leków przeciwdepresyjnych mierzona ich wpływem na procesy poznawcze oraz objawy kliniczne zespołu depresyjnego. Zmiany te mogłyby być wczesnym predyktorem skuteczności stosowanej farmakoterapii. Drugim celem pracy była ocena, czy wczesna poprawa stanu klinicznego jest zapowiedzią skuteczności leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

## BADANE OSOBY

Grupę badaną stanowiły osoby leczone z powodu depresji w Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na udział w badaniach. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, ciężkich chorób somatycznych, uzależnienia od substancji psychoaktywnych. W trakcie oceny leczenia, kryterium wykluczającym było stosowanie leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami. W sytuacji wymagającej zastosowania leku uspokajającego można było doraźnie podać lorazepam (po badaniu psychologicznym, jednak nie w dniu poprzedzającym to badanie). W razie konieczności poprawy snu dopuszczalne było stosowanie placebo, wit. B6 oraz zopiklonu. Szczegółowe dane dotyczące badanej grupy podano w tabl. 1.

U 22 osób zastosowano leczenie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, u 9 – selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny, u pozostałych wenaflaksynę, mianserynę i tianeptynę.

## METODY

Do oceny stanu klinicznego zastosowano Skalę Depresji Montgomery-Asberg (MADRS). Do oceny procesów poznawczych zastosowano testy z Wiedeńskiej

Tablica 1. Dane socjodemograficzne i kliniczne badanych osób

Cecha	Liczba osób (N = 43)
Wiek badanych	49,8 ± 15,3 lat
Płeć	25 kobiet, 18 mężczyzn
Czas trwania choroby afektywnej	11,1 ± 13,1 lat
Rozpoznanie	Epizod depresyjny – 17 Zaburzenie afektywne dwubiegunowe – 16 Nawracające zaburzenia depresyjne – 10
Czas trwania badanej depresji	9,0 ± 13,1 miesięcy
Nasilenie depresji na początku leczenia (MADRS)	28,4 ± 6,8 pkt
Badane leczenie	TLPD – 22 osoby – Amitryptylina – 3 – Dezipramina – 4 – Dibenzepina – 1 – Imipramina – 4 – Klomipramina – 10 SI-5HT – 9 osób – Fluoksetyna – 1 – Fluwoksamina – 4 – Sertralina – 4 Inne – 11 osób – Mianseryna – 1 – Tianeptyna – 2 – Wenlafaksyna – 8

Baterii Testów [Viener Testsystem 1991, Dr Schuhfried GmbH-Alta Katowice]. Są to testy eksponowane na monitorze komputera i rozwiązywane przy użyciu pióra świetlnego lub klawiatury komputera. We wszystkich podtestach zastosowano bodźce wzrokowe. Są to:

- *Test R-Unit1* do pomiaru czasu decyzji prostej. Osoba badana naciska klawisz, gdy zapala się żółta lampka. Lampka zapala się w przypadkowej (zaplanowanej przez eksperymentatora) kolejności. Wynik podany jest w milisekundach.
- *Test R-Unit2* do pomiaru czasu decyzji z wyborem. Osoba badana obserwuje zapalenie się w zaplanowanej przez eksperymentatora, a przypadkowej dla osoby badanej kolejności, lampki żółtej i czerwonej. Powinna nacisnąć klawisz, gdy jednocześnie zapalają się lampki w obu kolorach. Wynik podany jest w milisekundach.
- *Test Czujności (Vigil)*, badający gotowość do rozpoznawania i reagowania na niewielkie zmiany w otoczeniu w sytuacji monotonnej. Po okręgu utworzonym z 50 białych kółek porusza się czarne kółeczko, które nieregularnie, ale w sposób zaplanowany przez eksperymentatora, wykonuje przeskoczenie o jedno białe kółko. Osoba badana powinna nacisnąć przycisk ilekroć czarne kółeczko wykonuje „przeskok”. Wynik jest średnią liczbą poprawnych reakcji w pięciu próbach. Średnia liczba odpowiedzi mieści się między 0 i 5 (im wynik wyższy tym osobą badaną charakteryzuje większa czujność).

– *Test Persev*, badający gotowość do tworzenia stereotypów i stereotypowego reagowania. Na ekranie monitora rozmieszczonych jest niesymetrycznie dziewięć okręgów, które osoba badana powinna naciskać w sposób możliwie przypadkowy. Wskaźnik redundancji informuje, czy wszystkie pary okręgów były naciskane równie często lub czy pewne pary kółek były „faworyzowane”. Im wskaźnik redundancji jest większy tym większa tendencja do perseweracji.

Ocenę procesów poznawczych i stanu psychicznego przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia (dzień 0) oraz w 7, 14, 21, 28 dniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 43 osoby. Z powodu pogorszenia stanu psychicznego, odmowy wzięcia udziału w konkretnym dniu oceny, u niektórych osób brak jest kompletu wyników badań testowych.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono z zastosowaniem komputerowego programu statystycznego PLOT.

## WYNIKI

Dokonano analizy istotności różnic w kolejnych dniach badania dla poszczególnych parametrów dla całej grupy badanej jak również dla 8 osób, u których stwierdzono istotną poprawę stanu psychicznego w dniu 28 leczenia w porównaniu z dniem 0 (50% redukcja liczby punktów w skali MADRS). Wyniki oceny klinicznej dla wszystkich osób badanych podczas leczenia przeciwdepresyjnego w poszczególnych skalach klinicznych zawarte są w tabl. 2.

Tablica 2. Wyniki w skali MADRS

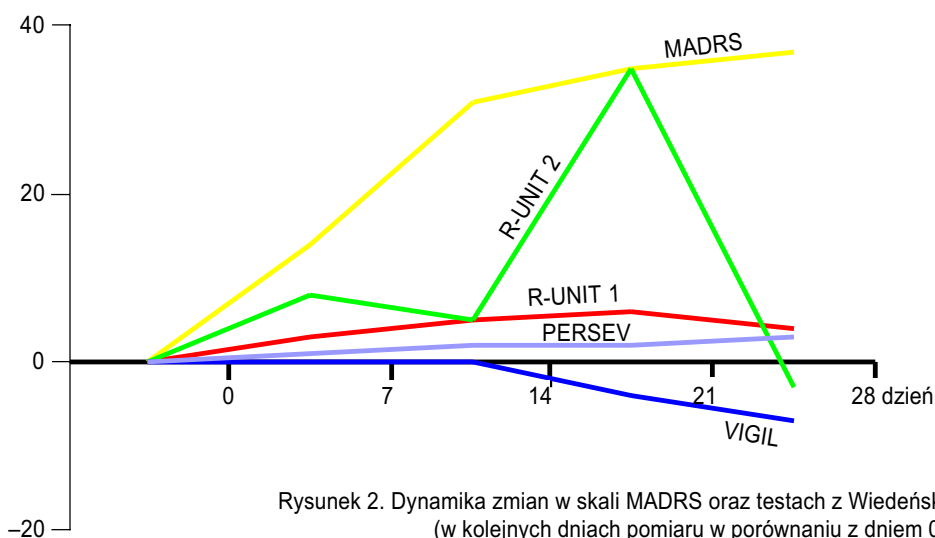
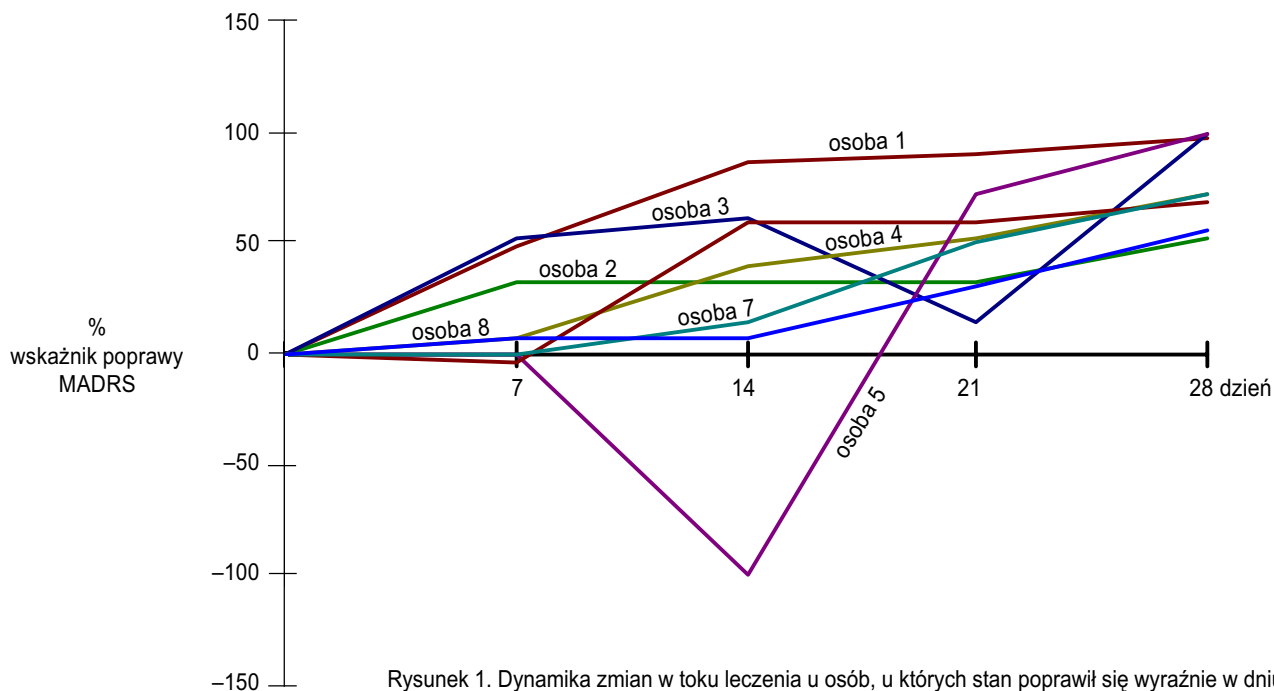
Skala MADRS	Dzień 0 N=43	Dzień 7 N=41	Dzień 14 N=38	Dzień 21 N=32	Dzień 28 N=31
Wynik średni	28,4	24,5*	19,7**	18,7*	18,1*
Odchylenie standardowe	±6,8	±8,9	±8,3	±7,1	±8,4
Analiza statystyczna		*p<0,05	*p<0,001 *p<0,001	**p<0,05	*p<0,001

\* w porównaniu do dnia 0

\*\* w porównaniu do dnia 7

Przy analizie wyników w skali MADRS posługiwano się wskaźnikiem poprawy (redukcja punktów w kolejnych dniach badania w porównaniu z dniem 0). Stwierdzono istotną poprawę w dniu 7, 14, 21 i 28 leczenia (p<0,05). Na rys. 1 zestawiono dynamikę zmian wyników w skali MADRS u 8 osób, u których w dniu 28 wskaźnik poprawy był większy niż 50%.

Na podstawie wykresu dynamiki zmian można stwierdzić, że istotna poprawa w dniu 28 nie wiąże się z istotną poprawą stanu klinicznego we wcześniejszych dniach oceny skuteczności leczenia lekiem przeciwdepresyjnym



(7, 14, 21 dzień). Wyniki uzyskane przez osoby badane w poszczególnych podtestach Wiedeńskiej Baterii Testów przedstawione są w tabl. 3, 4, 5 i 6.

Analizy statyczne wyników uzyskiwanych w poszczególnych dniach oceny w testach *R-Unit1*, *Vigil*

oraz *Persev* nie wykazały istotnych zmian w procesach poznawczych w kolejnych dniach leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. W teście *R-Unit2* stwierdzono w dniu 21 leczenia istotne pogorszenie wyników (w por. z dniem 0). Różnicy tej nie obserwowano już w dniu 28 leczenia.

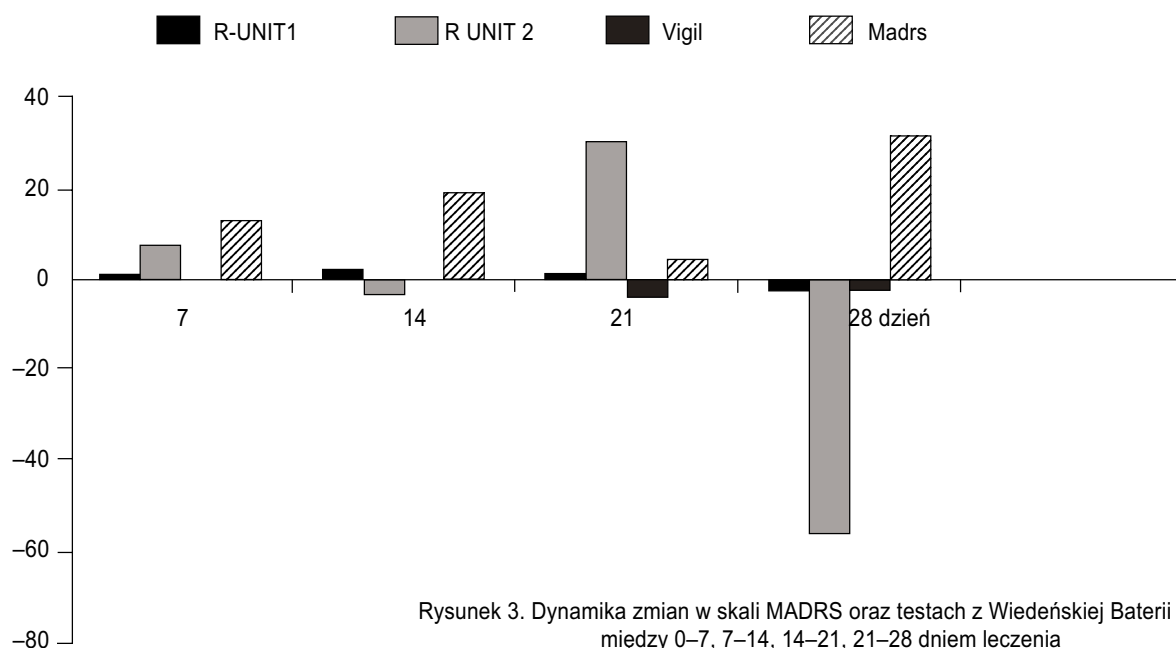
Tablica 3. Wyniki w teście czas reakcji prostej (*R-Unit1*)

Czas reakcji prostej	Dzień 0 N=43	Dzień 7 N=39	Dzień 14 N=36	Dzień 21 N=32	Dzień 28 N=29
Wynik średni	587,6	577,8	562,0	553,4	568,8
Odchylenie standardowe	±185,9	±131,6	±133,3	±124,3	±141,3
Analiza statystyczna		ns	ns	ns	ns

Tablica 4. Wyniki w teście czas reakcji z wyborem (*R-Unit2*)

	Dzień 0 N=42	Dzień 7 N=38	Dzień 14 N=36	Dzień 21 N=32	Dzień 28 N=29
Wynik średni	457,9	420,2	435,5	302,5*	471,0
Odchylenie standardowe	±172,5	±193,8	±176,1	±65,2	±158,9
Analiza statystyczna		ns	ns	p<0,001	ns

\* w porównaniu do dnia 0



Rysunek 3. Dynamika zmian w skali MADRS oraz testach z Wiedeńskiej Baterii Testów między 0–7, 7–14, 14–21, 21–28 dniem leczenia

Rys. 2 ilustruje dynamikę zmian w skali MADRS oraz w testach poznawczych (w kolejnych dniach pomiaru w porównaniu z dniem 0).

Na rysunku 3 zestawiono dynamikę zmian w skali MADRS oraz w testach poznawczych między 0–7, 7–14, 14–21, 21–28 dniem leczenia.

Przeprowadzono również analizę korelacji (współczynnik korelacji Pearsona) między wynikami uzyskanymi w skali MADRS a wynikami poszczególnych testów w kolejnych dniach leczenia. Analizy statystycznej dokonano dla całej grupy badanej oraz dla 8 osób, u których stwierdzono 50% redukcję punktów w skali MADRS w dniu 28 leczenia w porównaniu z dniem 0. Zestawienie współczynników korelacji dla całej grupy badanej zawiera tabl. 7, dla grupy osób, które pozytywnie zareagowały na leczenie – tabl. 9.

Analizowano wyniki wszystkich testów poznawczych w kolejnych dniach badania oraz wyniki w skali MADRS w kolejnych dniach badania w grupie pacjentów reagujących pozytywnie na lek (tabl. 8).

W podgrupie 8 osób stwierdzono istotną, ujemną korelację pomiędzy wynikami testu R-Unit1 i R-unit-2 a natężeniem objawów depresji mierzonych skalą MADRS w dniu 21 leczenia ( $p < 0,05$ ). Oznacza to, że w dniu 21 leczenia poprawie stanu psychicznego towarzyszy wydłużenie czasu reakcji i czasu decyzji.

W celu weryfikacji hipotezy dotyczącej różnej skuteczności leków przeciwdepresyjnych I i II generacji na objawy depresji, przeprowadzono porównanie tych dwóch grup leków (klasycznych – trójpierścieniowych,  $N = 22$  oraz II generacji,  $N = 21$ ). Porównanie wyników w skali MADRS w kolejnych dniach leczenia zawiera tabl. 10.

Tablica 5. Wyniki w teście „Vigilance”

Test czujności (vigil)	Dzień 0 N=40	Dzień 7 N=39	Dzień 14 N=35	Dzień 21 N=31	Dzień 28 N=28
Wynik średni	65,6	65,0	65,0	68,5	70,4
Odchylenie standardowe	±16,2	±16,5	±16,6	±16,0	±16,7
Analiza statystyczna		ns	ns	ns	ns

Tablica 6. Wyniki w teście „Persev”

Test persewacji (Persev)	Dzień 0 N=36	Dzień 28 N=28
Wynik średni	3941,5	3828,8
Odchylenie standardowe	±2102,8	±1690,6
Analiza statystyczna		ns

Tablica 7. Analiza korelacji pomiędzy oceną w skali MADRS a testami poznawczymi w kolejnych dniach leczenia dla całej grupy badanej

Testy	Skala MADRS				
	Dzień 0	Dzień 7	Dzień 14	Dzień 21	Dzień 28
R-Unit1	r=0,015 p=0,917 N=43	r=0,379 p=0,021 N=37	r=0,030 p=0,864 N=34	r=-0,132 p=0,480 N=30	r=0,325 p=0,105 N=26
R-Unit2	r=0,19 p=0,229 N=42	r=0,240 p=0,158 N=36	r=0,049 p=0,784 N=34	r=-0,089 p=0,635 N=31	r=0,172 p=0,402 N=26
Vigilance	r=0,265 p=0,098 N=40	r=0,121 p=0,475 N=37	r=0,108 p=0,543 N=34	r=0,248 p=0,212 N=27	r=0,080 p=0,699 N=26
Persev	r=-0,034 p=0,845 N=36	-	-	-	r=-0,032 p=0,882 N=24

Tablica 8. Wyniki surowe testów poznawczych w kolejnych dniach badania oraz wyników w skali MADRS w kolejnych dniach badania w grupie pacjentów reagujących pozytywnie na lek

Skala/Test	Nr osoby	Dzień 0	Dzień 7	Dzień 14	Dzień 21	Dzień 28
MADRS	1	29	15	4	3	1
	2	27	18	18	18	13
	3	23	11	9	20	0
	4	30	28	18	14	8
	5	7	7	14	12	0
	6	35	36	14	–	14
	7	36	36	31	18	10
	8	29	27	27	15	10
R-Unit1	1	579	658	737	636	617
	2	406	398	360	362	372
	3	534	413	387	382	329
	4	296	484	319	68	396
	5	265	512	629	613	514
	6	773	637	505	591	558
	7	436	444	446	374	486
	8	642	–	–	–	–
R-Unit2	1	784	812	794	424	717
	2	487	470	437	247	439
	3	548	545	510	140	438
	4	29	300	230	256	267
	5	292	300	390	352	284
	6	488	390	305	316	341
	7	558	284	245	207	272
	8	436	–	–	–	–
Vigilance	1	89	88	86	88	89
	2	89	88	90	90	89
	3	89	90	88	81	90
	4	45	41	48	45	48
	5	41	42	44	41	46
	6	66	55	47	50	43
	7	62	55	56	57	53
	8	63	–	–	–	–
Persev	1	4139	–	–	–	6152
	2	2577	–	–	–	2577
	3	–	–	–	–	–
	4	3516	–	–	–	3018
	5	3713	–	–	–	5168
	6	2195	–	–	–	14446
	7	–	–	–	–	2672
	8	3521	–	–	–	–

Przeprowadzono również analizę wpływu obu grup leków przeciwdepresyjnych na wyniki testów badających procesy poznawcze. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między wynikami testów uzyskiwanymi w kolejnych dniach oceny w grupie chorych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi I i II generacji.

## OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki nie potwierdziły korelacji między poprawą procesów poznawczych a skutecznością leczenia przeciwdepresyjnego według oceny klinicznej. Jedynie w dniu 21 następuje istotne pogorszenie wyni-

Tablica 9. Wyniki analizy korelacji pomiędzy oceną w skali MADRS a testami poznawczymi w kolejnych dniach leczenia w grupie pacjentów reagujących pozytywnie na lek

Testy	Skala MADRS				
	Dzień 0	Dzień 7	Dzień 14	Dzień 21	Dzień 28
R-Unit1	r=0,543 p=0,164 N=8	r=0,154 p=0,741 N=7	r=-0,496 p=0,258 N=7	r=-0,957 p=-0,003 N=6	r=-0,054 p=0,909 N=7
R-Unit2	r=0,371 p=0,366 N=8	r=-0,408 p=0,363 N=7	r=-0,775 p=0,041 N=7	r=-0,93 p=0,007 N=6	r=-0,349 p=0,442 N=7
Vigilance	r=0,28 p=0,498 N=8	r=0,383 p=0,397 N=7	r=-0,416 p=0,353 N=7	r=0,246 p=0,638 N=6	r=-0,97 p=0,518 N=7
Persev	r=-0,402 p=43 N=8	–	–	–	r=-0,954 p=0,003 N=6

Tablica 10. Wyniki natężenia objawów depresji w skali MADRS w kolejnych dniach leczenia w grupie chorych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi I i II generacji

Grupa leków	Dzień 0 N=43	Dzień 7 N=41	Dzień 14 N=38	Dzień 21 N=32	Dzień 28 N=31
I generacji	28,9±7	25,9±9	20,3±9,5	18,4±8	17,2±9,6
II generacji	28,4±6,4	25,0±7,5	20,5±7,5	19,1±5,9	19,3±6,6
Analiza statystyczna	ns	ns	ns	ns	ns

ków w teście *R-unit1* i *R-Unit2* badającym czas reakcji prostej i z wyborem. Porównanie dynamiki zmian pomiędzy pomiarami w poszczególnych testach w kolejnych dniach leczenia wskazuje, że w dniu 21 występuje pogorszenie wyników w obu testach *R-Unit* w porównaniu z dniem 0, co potwierdza stwierdzoną korelację.

Podobna tendencja pogorszenia wyników w testach poznawczych wystąpiła w dniu 14 w porównaniu z dniem 7. Zjawisko to potwierdza obserwacja kliniczna i relacje samych pacjentów, którzy po okresie postępującej poprawy samopoczucia zgłaszają pogorszenie koncentracji uwagi.

Badanie potwierdziło małą czułość zastosowanych metod testowych w ocenie dynamiki zmian w okresie od dnia 0 do dnia 28. Z innej pracy [10] wynika, że testy te okazały się czułe, kiedy mierzono i porównywano zmiany w procesach poznawczych w okresie depresji i w okresie remisji w tej samej grupie osób z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami innych badań [6]. Tak więc można stwierdzić, że dynamika procesów poznawczych mierzona w krótkich odstępach czasu jest zbyt mała, aby uchwycić dyskretne zmiany zachodzące w tym czasie w natężeniu zaburzeń procesów poznawczych. Istnieje również druga hipoteza, że leczenie przeciwdepresyjne nie powoduje istotnych, pozytywnych zmian w zakresie poprawy funkcjonowania poznaw-

czego w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia. Uważa się, że pogorszenie funkcjonowania poznawczego może utrzymywać się od 6 tygodni do 25 miesięcy po ustąpieniu depresji [8]. Podobne zjawisko powrotu funkcji poznawczych do poziomu przedchorobowego dotyczy ustąpienia objawów fazy maniakalnej choroby afektywnej. Wyniki pracy wykazały małą elastyczność procesów poznawczych osób z depresją w przebiegu chorób afektywnych (stabilność wyników w teście badającym tendencje do powtarzania stereotypowego myślenia – test *Persev*).

Do badania zakwalifikowano chorych ze znacznie nasiloną depresją (średni wynik w skali MADRS 28,4 pkt.). Wyniki skali MADRS badającej nasilenie objawów zespołu depresyjnego i ich zmienność w pierwszych czterech tygodniach leczenia wykazały, że zachodzą istotne zmiany w obrazie klinicznym. Funkcje poznawcze są jednym z elementów zespołu depresyjnego nie uwzględnianym w tej skali. Wiadomo również, że poprawa ich następuje często po kilku tygodniach, a nawet miesiącach leczenia. Dlatego skala MADRS uwzględniła poprawę objawów, a testy psychologiczne zastosowane w okresie czterech tygodni takiej zmiany nie wychwyciły.

Badanie wykazało, że pozytywna reakcja na lek przeciwdepresyjny w dniu 28 leczenia nie była związana u wszystkich pacjentów z wcześniejszą poprawą stanu klinicznego. Sugestia ta ma znaczenie praktyczne wskazujące, że nie zawsze brak szybkiej poprawy w pierwszych trzech tygodniach jest zapowiedzią niepowodzenia leczenia. Stwierdzona ujemna korelacja w dniu 21 między istotną poprawą stanu klinicznego i jednoczesnym pogorszeniem stanu funkcji poznawczych sugeruje potrzebę dalszych badań wyjaśniających czy obserwowane zjawisko jest prawidłowością związaną z dynamiką ustępowania objawów depresji u chorych z zaburzeniami afektywnymi. Przedstawione badania potwierdziły również, że ocena skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych po 28 dniach ich stosowania jest trudna ze względu na niski odsetek osób pozytywnie reagujących na leki do tego dnia. Pełną ocenę skuteczności winno się przeprowadzić najwcześniej po 6 tygodniach leczenia.

Badania nie wykazały również odmiennego wpływu leków przeciwdepresyjnych I i II generacji na procesy poznawcze, ani wpływu leków trójpierścieniowych na pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Być może brak różnic jest spowodowany niewystarczającą liczebnością osób leczonych tymi lekami.

Praca potwierdziła trudności metodologiczne wynikające z dużej liczby zmiennych trudnych do kontrolowania, a mogących mieć wpływ na procesy poznawcze.

## WNIOSKI

1. Nie stwierdzono istotnej poprawy procesów poznawczych w toku farmakoterapii depresji w kolejnych

badaniach między dniem 0 a 28 stosowanej farmakoterapii.

2. Nie stwierdzono, aby poprawie stanu klinicznego (istotnej redukcji objawów depresji mierzonej kwestionariuszami MADRS) towarzyszyła istotna poprawa w zakresie procesów poznawczych (oceniana testami z Wiedeńskiej Baterii Testów). Zmiany w zakresie badanych funkcji poznawczych nie są wczesnym predyktorem skuteczności farmakoterapii.
3. Stwierdzono, że w dniu 21 leczenia wyniki w skali MADRS ujemnie korelują z wynikami testów R-Unit I i R-Unit 2 w grupie osób, u których stwierdzono w dniu 28 leczenia istotną poprawę stanu klinicznego.
4. Brak poprawy w pierwszych trzech tygodniach leczenia (mierzonej wynikami MADRS) nie oznacza braku poprawy w dniu 28 leczenia.
5. Zastosowane testy psychologiczne do oceny ustępowania zaburzeń procesów poznawczych w toku farmakoterapii depresji w pierwszych czterech tygodniach leczenia okazały się mało czułe.
6. Nie stwierdzono odmiennego wpływu na procesy poznawcze klasycznych leków przeciwdepresyjnych i leków nowej generacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Borkowska A. Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Lęk i Depresja* 2002; 3: 194–203.
2. Marcopulos BA. Pseudodementia, dementia and depression: test differentiation. W: Hunt T, Lindley CJ, red. *Testing older adults*. Austin: Proed; 1989: 7091.
3. Namysłowska M, Habrat E. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na zaburzenia procesów poznawczych u osób z chorobami afektywnymi. Praca niepublikowana.
4. Pużyński S, Koszewska I, Habrat E, Fornal S, Bzinkowska D, Grądzka D, Kalinowski A, Święcicki Ł, Torbiński J. Ocena przydatności wybranych metod klinicznych i baterii testów do pomiaru procesów poznawczych jako wskaźników skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych (doniesienie wstępne). *Psychiatr Pol* 2002; 36 (2): 225–38.
5. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 87–96.
6. Tsourtos G, Thompson JC, Stough C. Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychol Med* 2002; 32: 259–65.
7. Borkowska A, Rybakowski J. Zaburzenia poznawcze w schizofrenii i chorobach afektywnych. *Medical Science Review. Psychiatria* 2004; 25–32.
8. Habrat E. Funkcje poznawcze w chorobach afektywnych. *Post Psychiatr Neurol* 1995; 4: 333–40.
9. Pużyński S, Fornal S. Szybkość działania leków przeciwdepresyjnych – problemy metodologii badań. *Farm Psychiatr Neurol* 2000; 1: 19–30.
10. Habrat E. Reaktywność i zapotrzebowanie na stymulację w depresjach w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Praca doktorska, 1997.