

Potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego leków przy pomocy węglanu litu

Potentialization of antidepressive effect of drugs with lithium carbonate

KAZIMIERZ MATKOWSKI, JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy

STRESZCZENIE. Lit dodano do kuracji przeciwdepresyjnej u 64 chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi spełniającymi kryteria oporności na leczenie. Poprzednio, przeprowadzono u nich co najmniej dwie kolejne kuracje (farmakologiczne lub elektrosejmoterapeutyczne, które nie przyniosły zadowalającej poprawy. Węglan litu dodawano do kuracji lekiem przeciwdepresyjnym po co najmniej 4 tygodniach jej trwania. Zastosowana dawka węglanu litu zapewniała stężenie litu w surowicy w granicach 0,6-0,8 mmol/l. U 35 leczonych osób (56%) uzyskano, po 4 tygodniach od dodania litu, remisję objawów depresji. Wynik taki obserwowano istotnie częściej u chorych z zespołami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (80%) niż jednobiegunowej (48%) oraz u osób z mniejszym nasileniem depresji (73%). U 24 osób znaczna poprawa stanu psychicznego nastąpiła już w pierwszym tygodniu od dodania litu do leczenia.

SUMMARY. Lithium was supplemented to antidepressant medication in 64 patients with major depression meeting the criteria for refractoriness to treatment. All the patients had previously undergone at least two treatments (pharmacological or ECT) with no satisfactory results. In the reported supplementary treatment with lithium carbonate the drug was introduced after at least 4 weeks of antidepressant medication. The dosage was targeted to produce serum lithium level between 0.6 and 0.8 mEq/l. After 4 weeks since lithium introduction symptoms of depression subsided in 35 (56%) of the treated patients. The remission was significantly more often noted in patients with depressive symptoms in the course of bipolar affective disorder (80%) than in those with unipolar affective disorder (48%); moreover, it was more frequent in patients with less pronounced depression (73%). In 24 cases a marked amelioration of the patients' psychiatric status occurred as early as within a week from the supplementary lithium therapy.

Słowa kluczowe: węglan litu / potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych / depresja

Key words: lithium carbonate / potentialization of antidepressant drugs action / depression

Od wczesnych lat osiemdziesiątych pojawiły się doniesienia opisujące interesującą właściwość soli litu - potencjalizowanie terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych [2]. Od tego czasu dokonano szeregu dalszych obserwacji klinicznych, obejmujących znaczną liczbę chorych na depresję. Większość autorów jest przy tym zgodna co do procedury leczenia: początkowo, przez okres około 3 tygodni, stosowany jest lek przeciwdepresyjny, a następnie dodawany jest lit. Rzadziej natomiast opisywano pozytywne wyniki przy stosowaniu tych

leków w odwrotnej kolejności [5, 11, 13]. Rodzaj leku przeciwdepresyjnego poprzedzającego dołączenie litu nie wydaje się odgrywać zasadniczej roli: skuteczną potencjalizację obserwowano bowiem zarówno w przypadku leków trójpierścieniowych, leków przeciwdepresyjnych nowej generacji [2, 12], jak i podczas stosowania nieselektywnych inhibitorów MAO [8]. Potencjalizację działania przeciwdepresyjnego po dodaniu litu opisywano w depresjach jednobiegunowych [2], w depresjach w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

[14], jak również w depresjach urojeniowych [9], depresjach u osób starszych [6] oraz depresjach występujących u chorych somatycznie pacjentów w starszym wieku [7]. U części chorych po dodaniu litu do nieskutecznej terapii przeciwdepresyjnej obserwowano szybką poprawę stanu psychicznego (już po kilku dniach) [3], co kontrastowało ze zwykle odległą w czasie odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne. U niektórych chorych, najczęściej dotyczyło to osób starszych, potencjalizujący efekt litu występował przy stosunkowo niskich stężeniach litu w surowicy krwi, sięgających 0,2-0,4 mmol/l, powszechnie uważanych za znajdujące się poniżej poziomu "terapeutycznego" [7, 16].

Do analizy czynników klinicznych i farmakologicznych związanych z potencjalizującym działaniem litu niezbędna jest odpowiednia liczba badanych chorych. Jak dotąd, największy materiał zebrali: Price i wsp. [12] - 84 pacjentów z chorobą afektywną i De Montigny i wsp. [3] - 39 pacjentów z depresją jednobiegunową. Schopf i wsp. [15] u 27 pacjentów przeprowadzili badania z placebo metodą podwójnie ślepej próby. W naszym doniesieniu przedstawiamy wyniki badań nad dodaniem litu do kuracji przeciwdepresyjnej w grupie 64 chorych z depresją endogenną.

OSOBY BADANE I METODA

Badaniem objęto 64 pacjentów (w tym 19 mężczyzn i 45 kobiet) w wieku od 22 do 73 lat (średnio 47 ± 10 lat) z endogennymi zespołami depresyjnymi, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy w latach 1986-1993. U 15 chorych (5 mężczyzn, 10 kobiet) rozpoznawano chorobę afektywną dwubiegunową, natomiast u 49 (14 mężczyzn, 35 kobiet) - chorobę afektywną jednobiegunową. Rozpoznanie oparto o kryteria DSM-III-R. U wszystkich pacjentów ostatnia faza choroby spełniała kryteria depresji odpornej na leczenie, co znaczy, że co najmniej 2 kolejne kuracje przeciwdepresyjne, farmakologiczne (4-6 tygodniowe) bądź elektrowstrząsowe (6-10 zabiegów), nie przyniosły zadowalającej poprawy.

Liczba kuracji poprzedzających dodanie litu wahała się u poszczególnych chorych od 2 do 7 (średnio 4 ± 2).

U 45 osób środkiem przeciwdepresyjnym bezpośrednio poprzedzającym dodanie litu był klasyczny lek trójpierścieniowy (imipramina - 20 chorych, amitryptylina - 17, klomipramina - 5, lofepramina - 2, noksyptylina - 1 pacjent). Spośród innych leków o działaniu przeciwdepresyjnym poprzedzających włączenie litu, najczęściej stosowana była fluoksetyna (8 pacjentów) i karbamazepina (6 pacjentów). U pozostałych stosowano: fluwoksaminę, nomifenzynę, maprotylinę, wiloksazynę i sertralinę. Węglan litu stosowano w dawkach 500- 1500 mg na dobę, starając się uzyskać jego stężenie w surowicy w granicach 0,6-0,8 mmol/l.

Oceny stanu klinicznego chorych dokonywano przed dodaniem litu, a następnie po 7, 14, 21 i 28 dniach kuracji. Stosowano 17-punktową Skalę Depresji Hamiltona oraz 7-przedziałową skalę *Clinical Global Impression*. Nasilenie depresji w skali Hamiltona przed dodaniem litu wynosiło u poszczególnych chorych od 18 do 30 punktów (średnio 23 ± 5 punktów). Jako stan remisji po 28 dniach od dodania litu przyjmowano sytuację, w której wyniki w "Skali Depresji" Hamiltona były równe lub niższe od 6 punktów, natomiast w skali oceny globalnej - równe lub niższe od 2 punktów. Kryterium szybkiej poprawy stanowiło obniżenie o 50% w punktacji Skali Depresji Hamiltona w okresie pierwszych 7 dni stosowania litu.

WYNIKI

Spośród badanych 64 pacjentów u 36 chorych (56%) uzyskano remisję po 28 dniach od dodania litu. U 24 osób poprawa nastąpiła szybko, już w pierwszym tygodniu od dodania litu. W tablicy 1 przedstawiono analizę czynników związanych z dobrym wynikiem potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych przy pomocy litu.

Skuteczniejszą potencjalizację obserwowano u pacjentów z depresją w przebiegu choroby

Tablica 1. Czynniki związane z dobrym efektem potencjalizującym soli litu u 64 chorych.

Analizowany czynnik		Częstość dobrego efektu potencjalizującego	Test
Płeć:	mężczyźni	58%	n.i.
	kobiety	58%	
Wiek:	poniżej 50 lat	59%	n.i.
	50 lat i powyżej	52%	
Rozpoznanie:	choroba dwubiegunowa	80%	p<0.05
	choroba jednobiegunowa	49%	
Lek przed litem:	trójpierścieniowy	58%	n.i.
	atypowy	53%	
Poziom litu:	poniżej 0,7 mmol/l	58%	n.i.
	powyżej 0,7 mmol/l	55%	
Nasilenie depresji:	powyżej 5 pkt. CGI	39%	p<0.01
	5 pkt. CGI lub mniej	73%	

n.s. - nieistotne statystycznie

afektywnej dwubiegunowej, jak również u osób przejawiających, przed włączeniem litu, niższe nasilenie depresji. Takie czynniki, jak: płeć, wiek oraz rodzaj leku poprzedzającego włączenie litu, czy poziom litu w surowicy krwi podczas kuracji nie miały istotnego znaczenia dla potencjalizującego wpływu litu na działanie leków przeciwdepresyjnych

OMÓWIENIE

Wyniki naszych badań wykazują, że u co najmniej połowy chorych z depresją oporną na leczenie można się spodziewać pełnej poprawy po 4 tygodniach od momentu dodania litu do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej. W badanej grupie chorych potencjalizujący wpływ litu był silniejszy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (w porównaniu z chorobą jednobiegunową). Stwierdzali to również niektórzy inni autorzy [9, 14]. Odsetek popraw (49% pacjentów), jaki uzyskano w przypadkach depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobieguno-

wej wskazuje jednak, że również tutaj potencjalizujący wpływ litu wart jest wykorzystania.

Stwierdziliśmy też, że umiarkowane nasilenie depresji przed włączeniem litu stanowi czynnik kliniczny korelujący pozytywnie z jego efektem potencjalizującym.

U większości chorych, u których uzyskano poprawę, zarysowała się ona już w pierwszym tygodniu stosowania litu. Świadczy to, że występowanie szybkiej poprawy stanowi istotny czynnik prognostyczny późniejszej normalizacji stanu psychicznego.

Interpretując uzyskane wyniki można przypuszczać, że u niektórych chorych dodanie litu do kuracji przeciwdepresyjnej ma działanie "wyzwalające" początek pozytywnych zmian stanu psychicznego. Mechanizm taki postulowano w innych pracach nad potencjalizacją, w których lit dodawano na krótki okres, a następnie odstawiano po uzyskaniu poprawy [1, 3]. Mechanizm ten może też tłumaczyć skuteczność litu przy niskich poziomach jego stężenia w surowicy krwi [16]. Nierenberg i wsp., w wyniku retrospektywnej analizy przebiegu le-

czenia upacjentów, którym w przeszłości dodano lit, doszli do wniosków, że pozytywna zmiana stanu klinicznego może utrzymywać się niezależnie od czasu trwania podawania litu [10]. Natomiast w grupie tych chorych, u których poprawa następuje stopniowo, dopiero po kilku tygodniach stosowania litu, mogą odgrywać rolę inne mechanizmy.

Wyniki naszych badań wskazują, że wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na potencjalizację efektu przeciwdepresyjnego leków za pomocą litu. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [3, 12, 15]. Spośród czynników farmakologicznych - ani liczba wcześniejszych kuracji przeciwdepresyjnych, ani typ poprzedniego leku przeciwdepresyjnego, ani też przeciętny poziom litu w surowicy krwi nie wykazywały związku z potencjalizującym wpływem węgla litu na działanie leków przeciwdepresyjnych.

WNIOSKI

1. U około połowy osób z depresją oporną na leczenie, dodanie soli litu do kuracji przeciwdepresyjnej powoduje istotną poprawę stanu psychicznego.
2. Potencjalizujące działanie litu na przeciwdepresyjny efekt leków jest większe w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz w depresji o umiarkowanym nasileniu objawów.
3. U większości chorych z dobrym, potencjalizującym efektem litu znaczna poprawa stanu psychicznego występuje już w pierwszym tygodniu po jego dodaniu.

PIŚMIENICTWO

1. Chiu L.P.W., Rimon R.: Response to clomipramine after short course of lithium in treatment-resistant depression: does lithium have a "priming" effect? *Hum. Psychopharmacol.* 1987, 2, 191-193.
2. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J.P.: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Brit. J. Psychiat.* 1981, 138, 252-256.
3. De Montigny C., Cournoyer G., Morissette R., Langlois R., Caille G.: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 1983, 40, 1327-1334.
4. Dunner D.L., Gershon E.S., Goodwin F.K.: Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol. Psychiat.* 1976, 11, 31-42.
5. Joyce P.R., Hewland H.R., Jones A.V.: Rapid response to lithium in treatment-resistant depression. *Brit. J. Psychiat.* 1983, 142, 204-205.
6. Katona C.L.E., Finch E.J.L.: Lithium potentiation for refractory depression in old age. 1st Int. Conf. Refractory Depression. Philadelphia, PA 1988, 10, 6-7.
7. Kushmir S.L.: Lithium-antidepressant combination in the treatment of depressed physically ill geriatric patients. *Am. J. Psychiat.* 1986, 143, 378-379.
8. Nelson J.C., Byck R.: Rapid response to lithium in phenelzine nonresponders. *Brit. J. Psychiat.* 1982, 141, 85-86.
9. Nelson J.C., Mazure C.M.: Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am. J. Psychiat.* 1986, 143, 363-366.
10. Nierenberg A.A., Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R.: After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *J. Affect. Disord.* 1990, 18, 167-175.
11. Price L.H., Charney G.S., Heninger G.R.: Efficacy of lithium-tranlycypromine treatment in refractory depression. *Am. J. Psychiat.* 1985, 142, 619-623.
12. Price L.H., Charney D., Heninger G.R.: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am. J. Psychiat.* 1986, 143, 1387-1392.
13. Price L.H., Delgado P.L., Charney D.S., Heninger G.R.: Sequence of drug administration in lithium augmentation: a case study. *J. Clin. Psychiat.* 1988, 49, 161-162.
14. Rybakowski J.K., Matkowski K.: Lithium potentiation of various antidepressants. 1st Int. Conf. Refractory Depression. Philadelphia, PA 1988, 10, 6-7.
15. Schopf J., Baumann P., Lemarchand T., Rey M.: Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989, 22, 183-187.
16. Stein G., Bernadt M.: Double blind trial of lithium in tricyclic resistant depression. W: Birch N.J. (Red.): *Lithium Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. IRL Press, Oxford 1988, 35-36.

*Adres: Dr Kazimierz Matkowski, Katedra i Klinika Psychiatrii AM,
ul. Kurpińskiego 19, 85-863 Bydgoszcz*