

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na przebieg chorób afektywnych

Impact of the antidepressive drugs on the course of affective illnesses

IWONA KOSZEWSKA

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

Autorka przytacza wyniki badań porównujących cechy naturalnego przebiegu chorób afektywnych z cechami obserwowanymi w następstwie szerokiego wykorzystania leków przeciwdepresyjnych (red.).

Słowa kluczowe: choroby afektywne - leki przeciwdepresyjne - przebieg choroby

Dane na temat naturalnego przebiegu chorób afektywnych, jakimi dysponujemy dzisiaj, pochodzą głównie z okresu przed wprowadzeniem do terapii leków przeciwdepresyjnych. W literaturze przyjmuje się najczęściej za punkt odniesienia prace publikowane od lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia do połowy lat sześćdziesiątych XX wieku, dotyczące psychozy maniakalno-depresyjnej w jej czystej, naturalnej formie (wg kryteriów Kraepelina). Szczególnie cennych danych dostarczają kompleksowe opracowania dotyczące obrazu klinicznego oraz przebiegu choroby w perspektywie wieloletniej katamnezy, często kilkudziesięciu lat (3, 11, 12, 13, 15).

Obraz naturalnego przebiegu psychozy maniakalno-depresyjnej prezentowany w piśmiennictwie, charakteryzował się m.in.: długimi okresami remisji, częstym występowaniem jednego tylko rzutu choroby (w niektórych publikacjach odsetek ten jest bliski 60%), stosunkowo rzadkim występowaniem postaci z dużą liczbą nawrotów wg Lundquista – 18%, Pollocka – 19% (12).

Wartość tych danych pomniejsza niejednorodność materiału klinicznego, bowiem stosownie do kryteriów Kraepelina psychoza maniakalno-depresyjna obejmowała: chorobę afektywną dwubiegunową, jednobiegunową oraz niejednorodną grupę depresji (melancholii) okresu inwolucji. W polskim piśmiennictwie zbiorcze opracowanie tych danych można znaleźć w mo-

nografii S. Pużyńskiego (16) oraz w rozprawie doktorskiej E. Bogdanowicz (4).

Jak można było oczekiwać wprowadzenie elektrowstrząsów i leków przeciwdepresyjnych wywarło znaczący wpływ na naturalny przebieg i rokowanie w chorobach afektywnych. *Do pożądaných efektów farmakoterapii depresji należy zaliczyć: skrócenie długości nawrotów, sptyczenie nasilenia cech depresji i – co najważniejsze – umożliwienie licznym chorym leczenie depresji w warunkach ambulatoryjnych.* Są dane, że u części osób z chorobą afektywną jednobiegunową leki przeciwdepresyjne stosowane przewlekłe wywierają działanie profilaktyczne (16).

Ponad 30-letni okres stosowania leków przeciwdepresyjnych dostarczył licznych danych, które wskazują, że zmiana przebiegu chorób afektywnych jest u części chorych nie zawsze korzystna. Są bowiem chorzy, u których następuje *pogorszenie przebiegu choroby*, czego przejawem może być:

- 1) *zwiększenie częstości nawrotów depresji i manii*
- 2) *skrócenie okresu remisji*
- 3) *zwiększenie ryzyka zmiany fazy depresyjnej w maniakalną i odwrotnie*
- 4) *częstsze występowanie naprzemiennej postaci choroby (ang. rapid cycling)*
- 5) *pojawienie się manii po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego depresji (ang. antidepressal withdrawal mania)*
- 6) *utrzymywanie się przewlekłej subdepresji*

Liczni autorzy szacowali *długość pojedynczej fazy* w okresie poprzedzającym wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych w przedziale od 6 do 12 miesięcy (2, 11, 13). W czasach współczesnych *długość* ta jest krótsza i wynosi 3-6 miesięcy (16). W okresie przed wprowadzeniem leków przeciwdepresyjnych częstość występowania choroby z jednym tylko nawrotem wahała się w granicach 21-59%, zaś odsetek chorych z większą liczbą nawrotów (3 lub więcej) wynosi 19-64% (16). Z badań Angsta (2, 3) obejmujących pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej wynika, że w okresie stosowania leków przeciwdepresyjnych i innych aktywnych form terapii (elektrowstrząsy) nawrotowość wzrosła do blisko 100%. Do wyjątku należą obecnie chorzy z pojedynczym w życiu epizodem depresyjnym. Podobną tendencję obserwuje się również u chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Nadal zauważa się, aczkolwiek słabiej wyrażone, zjawisko większej liczby nawrotów w chorobie afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z jednobiegunową (4). Podkreśla się (19), że niekorzystny wpływ na częstość występowania faz wywiera zwłaszcza przewlekłość stosowanych kuracji. Wardaszko i wsp. (17) wykazała, że w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych wzrasta częstość faz, ale jednocześnie nasilenie depresji jest mniejsze, ulega skróceniu jej *długość*.

Daje się zaobserwować *jakościową zmianę okresów między fazami*, mianowicie remisje pomiędzy kolejnymi nawrotami często tracą swój poprzedni charakter: są niepełne, u części chorych utrzymują się poronne zaburzenia nastroju (często subdepresja, niekiedy hipomania), co rzutuje w znacznym stopniu na szanse powrotu do normalnej aktywności zawodowej i społecznej. Termin remisja u takich chorych staje się nieadekwatny. U części chorych przewlekły stan subdepresji utrzymuje się bardzo długo, niekiedy do końca życia i stanowi formę zejścia chorób afektywnych. Są dane, że liczba chorych z takim niekorzystnym zejściem choroby zwiększyła się w porównaniu z czasami Kraepelina (16). Nie jest jasne jednak, czy ten

wzrost wiąże się ze stosowaniem leków psychotropowych, w tym leków przeciwdepresyjnych. Obserwuje się też zmiany o charakterze ilościowym, w postaci skrócenia *długości okresów remisji* (2, 20).

Oba omówione zjawiska, mianowicie zwiększenie liczby nawrotów (często połączone ze skróceniem średniej *długości faz*) oraz skrócenie okresów między fazami (remisja, poprawa) są w istocie przejawem *skrócenia cykli chorobowych*, których liczba jednocześnie wzrasta. Dotyczy to zwłaszcza choroby afektywnej dwubiegunowej. Można więc sądzić, że leki przeciwdepresyjne (i prawdopodobnie neuroleptyki) wywierają wpływ nie tylko na patogenezę depresji i manii, lecz również na mechanizmy warunkujące inicjowanie depresji i manii, a więc na patogenezę chorób afektywnych w ogóle. Należy jednocześnie podkreślić, że zagadnienie wpływu leków psychotropowych, w tym przeciwdepresyjnych, na przebieg chorób afektywnych zawiera wiele niejasności i wymaga dalszych badań, tym bardziej, że nie wszyscy autorzy są zgodni, że wpływ taki rzeczywiście ma miejsce (3, 11).

Zdarza się, że zejściem endogenego zespołu depresyjnego nie jest stan remisji, lecz nagłe przejście w manię lub hipomanię. Angst (3) analizował częstość przejścia depresji w manię w różnych okresach biologicznego leczenia depresji, obejmującego lata 1929 - 1982. Autor doszedł do wniosku, że omawiane zjawisko nie wykazuje wyraźnych tendencji wzrostowych po wprowadzeniu leków przeciwdepresyjnych zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej jak i dwubiegunowej.

Częstość zmiany fazy jest dość stała i dotyczy około 29% chorych cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową. Różnice dają się zaobserwować w zakresie płci (40% u kobiet i 26% u mężczyzn), co zdaniem Angsta wiąże się z wpływem czynników genetycznych. Do podobnych wniosków dochodzą Levis i Winokur (11), którzy sądzą, że zmiana fazy wiąże się ze spontanicznym, naturalnym przebiegiem choroby. W materiale autorów 25% zmian fazy

depresyjnej w maniakalną dotyczyło pacjentów leczonych farmakologicznie, u 41% bez związku z farmakoterapią.

Przytoczone opinie dotyczące wpływu leków przeciwdepresyjnych na zjawisko zmiany fazy nie są potwierdzone przez innych badaczy. I tak Himmelhoch (9) uważa, że u 100% chorych dwubiegunowych można spodziewać się przejścia depresji w manię podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych. W badaniach Wehra i Goodwina (18) u 18 chorych z grupy 19 leczonych wystąpiło to zjawisko. Niektórzy autorzy zwracają uwagę, że zwłaszcza długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych w celach profilaktycznych wiąże się z większym ryzykiem zmiany fazy (19). W swych kolejnych badaniach Prien i wsp. (14) porównywał częstość zmiany fazy w grupach chorych leczonych imipraminą, imipraminą i litem, samym litem oraz placebo. Różnice w działaniu pojawiły się po kilkudziesięciu dniach stosowania, mianowicie: największe ryzyko zmiany fazy obserwowano przy leczeniu samą imipraminą, mniejsze przy stosowaniu imipraminy w skojarzeniu z litem. Najbezpieczniejszym w tym względzie okazało się leczenie litem oraz podawanie placebo. Prawidłowości te dotyczyły osób z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową. Akiskal (1) ocenił częstość zmiany fazy u pacjentów z osobowością cyklotymiczną i wykazał wyraźne różnice u chorych otrzymujących leki i nieleczonych (leczeni - 44%, nieleczeni - 22%). Stwierdzono, że nasilenie fazy maniakalnej występującej bezpośrednio po depresji zwykle nie jest duże: jest to najczęściej hipomania, pełny rozwinięty zespół maniakalny należy do rzadkości.

Ryzyko zmiany fazy depresyjnej w maniakalną jest wyraźnie większe u kobiet, dotyczy to również osób młodych (19).

Na pytanie, który z leków przeciwdepresyjnych w sposób szczególnie sprzyja zmianie fazy, nie ma jednoznacznych odpowiedzi, chociaż niektóre badania wskazują, że stosowanie leków o silnym działaniu cholinolitycznym wiąże

się ze szczególnie dużym ryzykiem zmiany fazy depresyjnej w maniakalną (7). Badania przeprowadzone w II Klinice Psychiatrycznej IPiN w Warszawie (9) pozwoliły na uporządkowanie leków przeciwdepresyjnych w zależności od siły działania cholinolitycznego i ryzyka zmiany fazy wg następującej kolejności: amitryptylina, imipramina, chlorimipramina, doksepina, dezimipramina, dibenzepina, mianseryna i noksyptylina jako posiadające najniższy wpływ.

W piśmiennictwie, zwłaszcza niemieckim, niektórzy autorzy podnoszą, że wraz ze wzrostem częstości nawrotów rośnie niebezpieczeństwo przekształcenia choroby afektywnej o przebiegu okresowym, fazowym w postać złośliwą, bez remisji. Z badań Wehra i Goodwina (19) wynika, że wśród pacjentów hospitalizowanych, u których obserwowano zjawisko "rapid cycling", aż u 50% chorych wystąpienie tej formy przebiegu można wiązać ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Obserwacje te są zbieżne z badaniami Kukopulosa (10). Według niektórych autorów (14, 18) stosowanie preparatów litu w trakcie przewlekłej farmakoterapii depresji nie zapobiega skutecznie wystąpieniu "rapid cycling". To niekorzystne zjawisko dotyczy zarówno trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych jak i inhibitorów monoamino-oksydazy, częściej dotyczy kobiet i głównie występuje w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Również odstawienie leku przeciwdepresyjnego może wiązać się z niekorzystnymi zmianami stanu klinicznego w postaci pojawienia się hipomanii, manii, zaburzeń psychotycznych lub szybkiego narastania objawów depresji (7).

Należy podkreślić, że rzetelna analiza wpływu leków przeciwdepresyjnych na przebieg chorób afektywnych napotyka na poważne trudności metodologiczne. Niedostatek wiedzy o naturalnym przebiegu chorób afektywnych sprawia, że większość przedstawionych w literaturze przedmiotu opinii nie jest wiążąca, wymaga weryfikacji. Dotyczy to również wniosków, które wynikają z tego opracowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Akiskal H.S.: External validating criteria for psychiatric diagnosis: their application in affective disorders, *J. Clin. Psychiat.* 1980, 41, 6-15.
2. Angst J.: The switch from depression to mania and from mania to depression. The role of psychotic drugs. *Psychotherapy Bull.* 1987, 23, 66-67.
3. Angst J.: The switch from depression to mania a record study over decades between 1920, and 1982. *Psychopathology*, 1985, 18, 140-154.
4. Bogdanowicz E.: Przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej do wystąpienia pierwszej fazy maniakalnej (przesłanki rokownicze). Maszynopis rozprawy doktorskiej, Warszawa 1988.
5. Bunney W. E. Jr.: Psychopharmacology of the switch process in affective disorders: W: Killam K.F., DiMascio A., Lipton M.A. (red.) *Psychopharmacology: A generation of Progress*, N. York, Raven Press, 1978, 1249-1259.
6. Bunney W. E. jr, Murphy D.L., Goodwin F. K., Borge G.F.: The "switch process" in manic-depressive illness, *Arch. Gen. Psychiat.* 1972, 27, 295-318.
7. Dilsaver S.C., Greden J.F.: Antidepressant withdrawal-induced activation (hipomania and mania): mechanism and theoretical significance, *Brain Res. Rev.*, 1974, 7, 29-48.
8. Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G. i wsp.: Tranylcypromine versus imipramine in manic depression, w: *New Research Program and Abstracts of the 139 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, Washington, DC. APA 1986.
9. Koszewska I., Pużyński S.: Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną w czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatr. Pol.*, 1990 (w druku).
10. Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada P. i wsp.: Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatry* 1980, 13, 156-167.
11. Levis J.L., Winokur G.: The induction of mania: a natural history study with controls, *Arch. Gen. Psychiat.* 1982, 39, 303-307.
12. Lundquist G.: Prognosis and course in manic-depressive psychoses. *Acta Psychiat. Neurol.*, 1945, suppl. 35, 39-56.
13. Perris C.: The course of depressive psychosis. *Acta Psychiat. Scand.*, 1968, 44, 238-248.
14. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A. i wsp.: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine and lithium carbonate- imipramine combination. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1984, 41, 1096-1104.
15. Rennie T.A.C.: Prognosis in manic-depressive psychoses. *Am. J. Psychiat.*, 1942, 98, 801-814.
16. Pużyński S.: *Depresje*, II wyd., Warszawa, PZWL, 1988.
17. Wardaszko H.: Zmiana obrazu psychopatologicznego schizofrenii i psychozy maniakalno-depresyjnej jako wynik farmakoterapii. *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.*, 1965, 15, 869-847.
18. Wehr T.A., Goodwin F.K.: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricycling antidepressants. *Arch. Gen. Psychiat.* 1979, 36, 555-559.
19. Wehr T.A., Goodwin F.K.: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness. *Am. J. Psychiat.*, 1987, 144, 11, 1403-1411.
20. Włosińska I.: Wpływ aktywnego leczenia biologicznego na czas trwania remisji w psychozie maniakalno-depresyjnej. *Psychiatr. Pol.*, 1971, 5, 543-545.

Adres: Dr Iwona Koszewska, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa