



Skuteczność subterapeutycznych dawek leków w terapii podtrzymującej w chorobie afektywnej – opis dwóch przypadków

Effectiveness of low-dose maintenance therapy in two cases of affective disorders

MAGDALENA GARBACZ, ROBERT PUDLO, ROBERT TEODOR HESE

Z Katedry i Oddziału Klinicznego Psychiatrii w Tarnowskich Górach Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

STRESZCZENIE

Cel. Analiza długoletniej remisji i terapii u 2 osób z chorobą afektywną.

Przypadki. Przedstawiono 2 przypadki osób leczonych z powodu zaburzeń afektywnych, u których uzyskano wieloletnią remisję stosując w terapii podtrzymującej bardzo niskie dawki leków. Odstawienie stosowanych leków spowodowało nawrót choroby w ciągu kilku miesięcy od zaprzestania terapii.

Komentarz. Remisja mogła być spowodowana zarówno efektem farmakologicznym leków, jak i efektem placebo.

SUMMARY

Objective. An analysis is presented of long-term remission and therapy in 2 persons with affective disorders.

Cases. Two patients with affective disorders who remained in long remission on low-dose maintenance therapy are described. Maintenance therapy discontinuation was followed by a relapse within a few months from the treatment termination.

Commentary. In both cases remission could be induced either by the pharmacological effect of medication or by placebo effect.

Słowa kluczowe: zaburzenia afektywne / terapia podtrzymująca / opis przypadku

Key words: affective disorders / maintenance therapy / case report

Choroby afektywne są postrzegane raczej jako schorzenie o przebiegu przewlekłym niż zespół następujących po sobie epizodów. Stosowane leczenie nie może być skoncentrowane jedynie na uzyskaniu normalizacji nastroju podczas ostrego okresu choroby, ale również na zmniejszeniu liczby i głębokości poszczególnych nawrotów. Według klasyfikacji ICD-10 do zaburzeń afektywnych o charakterze przewlekłym zaliczamy zaburzenia afektywne dwubiegunowe, zaburzenia depresyjne nawracające i utrwalone zaburzenia nastroju. Do rozpoznania choroby afektywnej jednobiegunowej konieczne jest rozpoznanie trzech faz depresji, przy niewystępowaniu objawów manii czy hipomanii [1, 2].

W chorobie afektywnej dwubiegunowej występują zarówno epizody depresji, jak i manii – CHAD I, bądź hipomanii – CHAD II, gdzie pierwszym epizodem jest najczęściej depresja [1, 2]. Każde z tych zaburzeń wymaga odrębnego podejścia zarówno w kwestii rozpoznania, jak i podejmowania terapii, przy czym występują istotne różnice w zakresie leczenia fazy ostrej i kontynuacji terapii w leczeniu podtrzymującym. Osoby cierpiące na chorobę afektywną dwubiegunową mają średnio 8–10 epizodów zaostreżeń w ciągu całego życia, przy czym okres pomiędzy pierwszym a następnym epizodem wynosi ok. 4–6 lat [3].

W profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej podstawowe znaczenie ma stosowanie leków normotymicznych [1, 2, 4, 5]. Wskazaniem do zastosowania leków normotymicznych w profilaktyce CHAD jest wystąpienie 2 faz chorobowych w ciągu ostatnich 3 lat, bądź 3 faz przez 5 lat

[1]. Wśród psychofarmaceutyków wykorzystywanych do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej znajdują się zarówno leki o wieloletniej tradycji, np. sole litu, walproinian czy karbamazepina, jak i od niedawna wprowadzane: atypowe neuroleptyki – olanzapina, leki przeciwpadaczkowe – lamotrygina, gabapentyna czy topiramata. Polskie standardy opracowane w 2004 r. przez Pużyńskiego i wsp. [1] zalecają w profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jako lek pierwszego rzutu sole litu, a w przypadku jego nieskuteczności, bądź przeciwwskazań do jego zastosowania walproinian i karbamazepinę. Postępowaniem polecanym przy nieskuteczności monoterapii jest terapia łączona leków normotymicznych. W leczeniu zaburzeń CHAD typu *rapid cycling* zaleca się stosowanie walproinianów, a następnie terapię walproinianem z dołączeniem drugiego leku normotymicznego, bądź włączenie leku przeciwpsychotycznego II generacji [1]. Według wytycznych Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej typu CHAD I i II stosowanie soli litu w profilaktyce daje najlepsze rezultaty, co znajduje odzwierciedlenie w doniesieniach naukowych. Sole litu są prawdopodobnie skuteczniejsze w zapobieganiu epizodom manii niż depresji. W przypadku przeciwwskazań do podjęcia terapii litem zaleca się stosowanie olanzapiny, która ma udowodnioną skuteczność w profilaktyce manii, bądź lamotryginy w przypadku dominacji epizodów depresji. Podobną skuteczność, udowodnioną w badaniach, obserwujemy dla walproinianów, które stanowią lek drugiego rzutu. Lekiem

kolejnego rzutu jest też karbamazepina, która wykazuje mniejszą skuteczność niż sole litu, jest jednak lepiej tolerowana i zalecana szczególnie w przypadku zapobiegania nawrotom depresji, współistniejących zmianach organicznych czy częstej zmianie faz. Każdy z tych preparatów może być stosowany w terapii łączonej z solami litu podwyższając jej skuteczność, co jest szczególnie zalecane przy nieskuteczności monoterapii litem. W zaburzeniach z *rapid cycling* zaleca się terapię litem w połączeniu z karbamazepiną lub walproinianem, a następnie lamotryginę lub olanzapinę w zależności od faz dominujących. Jako alternatywną metodę leczenia proponuje się stosowanie nimodypiny [4, 6]. Leki normotymiczne nowej generacji w leczeniu podtrzymującym, to przede wszystkim atypowe neuroleptyki, szczególnie olanzapina, której skuteczność wykazano w badaniach, także w połączeniu z solami litu i walproinianami; oraz nowe leki przeciwpadaczkowe, jak np. lamotrygina – lek włączany do standardów profilaktyki nawrotów epizodów depresji [6]. Inne leki nowej generacji nie mają jeszcze wystarczających dowodów skuteczności w badaniach klinicznych.

Profilaktyka choroby afektywnej jednobiegunowej polega głównie na długotrwałym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych w tych samych dawkach co w fazie ostrej. Wybór leku przeciwdepresyjnego zależy głównie od ciężkości epizodu i jego obrazu.

Badania, w tym metaanalizy, wykazują porównywalną skuteczność SSRI i TLPD [7]. W większości epizodów depresji, głównie o lżejszym nasileniu, lekami podstawowymi są preparaty II generacji z grup SSRI, SNRI, RIMA, NaSSA czy NARI. W ciężkich depresjach, szczególnie wymagających leczenia szpitalnego, preferowane są trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne. Zasady leczenia nawracających zaburzeń depresyjnych opracowane przez Pużyńskiego i wsp. wskazują, że w profilaktyce nawrotów powinno stosować się leki II generacji, bądź TLPD, w przypadku kontynuacji leczenia po remisji objawów ostrego epizodu. Jako leki kolejnego rzutu zaleca się leki przeciwdepresyjne I generacji i leki normotymiczne [1]. Według zaleceń proponowanych przez Kennedy i wsp., jako leki I rzutu w leczeniu dużej depresji powinny być stosowane SSRI i nowe leki, jak: mirtazapina, reboksetyna, nefazodon, trazodon. Lekiem II rzutu, szczególnie w przypadku hospitalizacji, powinna być amitryptylina i klomipramina, a następnie inne TLPD [7]. W leczeniu depresji w CHAJ można zwiększyć skuteczność terapii poprzez potencjalizację działania leku przeciwdepresyjnego dołączeniem leku normotymicznego, beta-blokera czy hormonów tarczycy, leków przeciwpsychotycznych czy wymuszonej bezsenności [1, 2, 7].

Czas trwania terapii podtrzymującej nie został nigdzie określony, jakkolwiek zaleca się coraz dłuższe okresy – co najmniej 6 miesięcy. Zalecenia Pużyńskiego i wsp. [1] oraz Kennedy i wsp. [7] wskazują, że terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana przez minimum 2 lata u chorych w starszym wieku, gdy współistnieją w depresji objawy psychotyczne, w przypadku epizodów o szczególnie ciężkim przebiegu, istnieniu licznych faz (powyżej 3), bądź częstych nawrotów (powyżej 2 faz w ciągu 5 lat), gdy utrzymują się objawy rezydualne, współwystępują zaburzenia lękowe, uzależnienie od innych substancji, czy występuje duża depresja u krewnych pierwszego stopnia. Zła współpraca cho-

rego z lekarzem w zakresie przestrzegania zasad terapii oraz gwałtowne odstawienie leków wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu, nawet po wielu miesiącach dobrej remisji [5, 8].

Sole litu stosowane są z powodzeniem od lat pięćdziesiątych [9]. Od tego czasu przeprowadzono wiele randomizowanych badań nad jego skutecznością w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Stosowanie soli litu daje dobre efekty u ok. 50% chorych w przebiegu CHAD [1]. Ważnym elementem monitorowania terapii litem jest kontrola jego stężenia w surowicy krwi. W leczeniu zespołu maniakalnego pożądanym stężeniem wydaje się być zakres 0,8–1,0 mmol/l, a w profilaktyce 0,4–0,6 mmol/l. Wartości te odpowiadają dobowej dawce lithium carbonicum od 750 mg do 2 g, nie ma jednak ścisłego związku pomiędzy stosowaną dawką soli litu a ich stężeniem w surowicy krwi, gdyż jest to uwarunkowane wieloczynnikowo [10]. Zdaniem badaczy, stężenie poniżej 0,4–0,6 mmol/l wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu choroby, zaś powyżej 1,2 mmol/l z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych [4, 8, 11, 12]. Znane są również przypadki gdy występuje korzystna odpowiedź na niższą koncentrację litu, jednak mechanizmy tego działania nie są dobrze poznane. Różne jest również znaczenie soli litu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej w zależności od jej obrazu klinicznego – istnieje większa skuteczność w przypadku CHAD I i CHAD II o klasycznym przebiegu, zmniejsza się ona znacząco w przypadku epizodów mieszanych, z szybką zmianą faz czy występowaniem objawów psychotycznych i w chorobie afektywnej jednobiegunowej [5, 9, 13].

Przedmiotem kontrowersji jest określenie efektywnych dawek terapeutycznych leków w terapii zaburzeń afektywnych jednobiegunowych, zarówno w ostrym epizodzie choroby, jak również w leczeniu podtrzymującym. Leki z grupy SSRI dzięki dobrej tolerancji, stosowane są w terapii podtrzymującej w pełnej dawce. Trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne są często stosowane w praktyce lekarskiej w dawkach subterapeutycznych. Istnieją jednak doniesienia wskazujące, że stosowanie TLPD w niskich dawkach, sięgających 75–100 mg na dobę, może mieć korzystny wpływ na efekt leczenia, a w związku z rzadszym występowaniem objawów ubocznych poprawia skuteczność leczenia poprzez lepszą współpracę z chorym [14, 15]. W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej stosowanie TLPD zwiększa ryzyko zmiany fazy i nie jest zalecane szczególnie w przypadku zaburzeń typu *rapid cycling* [16].

OPIS PRZYPADKÓW

Pierwsza chora, urodzona w 1960 r., leczy się psychiatrycznie z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. W przebiegu choroby u pacjentki stwierdzano występowanie epizodów depresyjnych o charakterze umiarkowanym i hipomaniakalnych. Z wywiadu można wnioskować, że przed rokiem 1997 występowały u pacjentki nie leczone objawy hipomanii. Podczas epizodu depresji w roku 1997 z powodu lekooporności i złej tolerancji leków z różnych grup, leczona elektrowstrząsami, a po uzyskaniu remisji otrzymała sole litu. Pacjentka w krótkim czasie sama zmniejszyła dawkę podtrzymującą soli litu z 750 mg do 250 mg na dobę. Mimo to utrzymywała się u niej 8-letnia pełna re-

misja przy poziomie litu poniżej 0,4 mmol/l. W lipcu 2004 r. pacjentka zaprzestała stosowania soli litu. Po trzech miesiącach nastąpił nawrót choroby. Mimo wznowienia leczenia litem nie uzyskano poprawy, a zła tolerancja leków przeciwdepresyjnych spowodowała konieczność ponownego zastosowania elektrowstrząsów, co stało się przyczyną hospitalizacji. Przy przyjęciu pacjentka pobierała 500 mg węglanu litu na dobę przy stężeniu w surowicy krwi 0,31 mmol/l. Po przeprowadzeniu skutecznej terapii elektrowstrząsowej pacjentka została wypisana z zaleceniem pobierania 750 mg *Lithium carbonicum* na dobę.

Druga z naszych pacjentek, lekarka urodzona w roku 1925, leczyła się z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. U pacjentki występowały nawracające ciężkie epizody depresji ze znacznym zahamowaniem psychoruchowym. Pierwszy epizod depresji w roku 1982 oraz następny w 1984 leczony amitryptyliną do uzyskania częściowej poprawy. W trakcie leczenia trzeciego epizodu zastosowano dibenzepinę uzyskując pełną remisję. Po roku czasu zmniejszono dawkę podtrzymującą do 60 mg na dobę, co pozwoliło utrzymać dziesięcioletni okres remisji. Następnie odstawiła stosowane leczenie i po miesiącu rozwinął się u niej pełnoobjawowy epizod depresji. Włączono do leczenia fluwoksaminę nie uzyskując poprawy, po 4 tygodniach zastosowano dibenzepinę w dawce 240 mg na dobę ponownie doprowadzając do eutymii.

KOMENTARZ

Wieloletnia remisja u opisywanych chorych mogła wynikać zarówno z farmakologicznego działania leku, jak i z efektu placebo. Możliwe też, że nawrót został spowodowany obawami pacjenta przed skutkami odstawienia leku. Niezależnie od mechanizmu, obserwacje takie mogą przemawiać za utrzymaniem leczenia nawet w niewielkiej dawce, kiedy nie ma objawów niepożądanych, a jedynym wskazaniem do odstawienia leku jest takie przekonanie lekarza lub pacjenta.

W każdym przypadku choroby afektywnej odstawienie leku musi być poprzedzone bilansem korzyści i potencjalnego ryzyka.

PIŚMIENNICTWO

1. Pużyński S, Kalinowski A, Koszewska I, Pragłowska E, Świącicki Ł. Zasady leczenia nawracających zaburzeń afektywnych. *Farmakoter Psych Neur* 2004; 1: 3–44.
2. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. PZWL; 2003.
3. Sachs G, Thase M. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Medical Press; 2003.
4. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Miller H. Wytyczne Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) do Leczenia Zaburzeń Afektywnych Dwubiegunowych. Część III: Leczenie podtrzymujące. *Farmakoter Psych Neur* 2004; 4: 391–421.
5. Walden J, Grunze H. Choroba afektywna dwubiegunowa. Etiologia i leczenie. Wrocław: Urban & Partner; 2000.
6. Rybakowski J. Standardy terapii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. *Wiad Psychiatr* 2004; 7 (4): 279–84.
7. Kennedy S, Lam R, Cohen N, Ravindran A. Farmakologiczne i inne leczenie biologiczne depresji. *Farmakoter Psych Neur* 2003; 2: 61–98.
8. Perlis R, Sachs G, Lafer B. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1155–9.
9. Tondo L, Baldessarini R, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 178 (supl 41): 184–90.
10. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. PZWL; 1991.
11. Maj M, Starace F, Nolfi G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis. In DSM-III bipolar disorder: a prospective study. *Pharmacopsychiatri* 1986; 19 (6): 420–3.
12. Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentration predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (9): 639–60.
13. Tondo L, Baldessarini R, Hennen J. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 638–45.
14. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 991–9.
15. Kennedy S, McIntyre R, Fallu A. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27 (4): 269–80.
16. Altshuler L, Suppes T, Black D. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252–62.

Adres: Dr Magdalena Garbacz, Oddział Kliniczny Psychiatrii Śląskiej Akademii Medycznej,
ul Pyskowicka 49, 42-600 Tarnowskie Góry