

*Aleksandra Suwalska, Maria Chłopocka-Woźniak,
Janusz Rybakowski*

Ocena porównawcza potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych litem i karbamazepiną w depresji lekoopornej

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Celem badania była ocena skuteczności potencjalizacji kuracji przeciwdepresyjnej za pomocą litu lub karbamazepiny (CBZ) w depresji lekoopornej oraz ocena wpływu tych leków na parametry hormonalne i aktywność adenozynotrójfosfatazy (ATP-azy) sodowo-potasowej w erytrocytach. Przeprowadzono również analizę czynników związanych z korzystnym wynikiem potencjalizacji. 59 chorych z depresją lekooporną w sposób randomizowany przydzielono do grup, w których do dotychczasowego leczenia dodano lit lub CBZ. Skuteczność terapeutyczna obu strategii była zbliżona. W grupie, w której dodano węglan litu stężenie kortyzolu obniżyło się u pacjentów z poprawą, a zwiększyło się u chorych bez poprawy, co może sugerować „regulujący” wpływ litu na czynność osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza (LPPN) u pacjentów z poprawą w wyniku potencjalizacji. W grupie, w której dodano CBZ, pacjenci z poprawą mieli istotnie niższe wyjściowe nasilenie depresji niż pacjenci bez poprawy. W grupie tej stwierdzono korelację pomiędzy zmniejszeniem nasilenia depresji a wzrostem aktywności ATP-azy erytrocytów.

Summary

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in the treatment-resistant depression, and to assess the influence of these agents on endocrine parameters and adenosine triphosphatase activity. Variables associated with good outcome were also analysed. Fifty nine patients with treatment-resistant depression were randomly allocated to addition of either lithium or carbamazepine to ongoing treatment. Efficacy of both strategies was similar in the group of treatment-resistant patients. In the lithium group, decrease in cortisol level in responders and increase in nonresponders were observed. These observations may suggest regulatory influence of lithium on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in patients with good results of lithium potentiation. CBZ responders had significantly lower baseline severity of depression than CBZ nonresponders. Clinical improvement correlated significantly with increase in adenosine triphosphatase activity in that group.

Mimo postępów psychofarmakologii i wprowadzenia szeregu nowych leków do terapii depresji, skuteczność farmakoterapii nie zmieniła się. Pierwsza kuracja przeciwdepresyjna nie przynosi pełnego efektu u 20–30% (a nawet 30–40%) chorych, z których 10–15% osiąga poprawę w trakcie następniej

kuracji (26, 46). Lekooporność najczęściej definiowana jest jako niepowodzenie dwóch prawidłowo przeprowadzonych kuracji farmakologicznych (12).

U podłoża lekooporności depresji mogą leżeć zaburzenia w zakresie różnych układów przekąźnikowych. Według Leonarda (22) przyczynę lekooporności stanowić może niemożność normalizacji przekąźnictwa serotonergicznego przez leki przeciwdepresyjne. Zaburzenie to może dotyczyć wszystkich etapów przekąźnictwa – począwszy od syntezy serotoniny, poprzez jej transport, uwalnianie, wychwyt, interakcje z receptorami pre- i postsynaptycznymi oraz układy „drugich przekąźników” wewnątrzkomórkowych (24). Zaburzenia osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza (LPPN) mogą również odgrywać istotną rolę w zjawisku lekooporności depresji. Niektórzy autorzy (9) uważają, że za długotrwałe utrzymywanie się objawów depresji odpowiedzialny jest wysoki poziom glukokortykoidów, a zmniejszenie hiperkortyzolemii prowadzić może do normalizacji czynności osi LPPN i remisji objawów depresji. Według Howlanda (14) u części chorych z depresją przyczyną oporności na leczenie jest dysfunkcja tarczycy, najczęściej subkliniczna niedoczynność tarczycy stwierdzana u 29–100% pacjentów z depresją lekooporną.

Badania nad potencjalizacją litem w depresji lekoopornej prowadzone są od początku lat osiemdziesiątych. Skuteczność tej metody leczniczej została potwierdzona w wielu badaniach, opisano korzystny efekt dodania węgla litu do różnych kuracji przeciwdepresyjnych – m.in. do klomipraminy, fenelzyny i fluoksetyny (40, 30, 35). Wykazano skuteczność potencjalizacji litem w depresji, zarówno w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (7), jak i dwubiegunowej (40). Stwierdzono również przydatność tej strategii terapeutycznej w depresji psychotycznej (31) i depresji u chorych w podeszłym wieku (21). Dodanie litu do kuracji przeciwdepresyjnej powoduje prawdopodobnie stymulację układu serotonergicznego. W myśl hipotezy de Montigny i wsp. (6), dodanie litu do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej powoduje szybki efekt terapeutyczny, ponieważ działanie litu zwiększające czynność układu serotonergicznego nakłada się na uprzednie uwrażliwienie neuronów serotonergicznym przodomózgowia, spowodowane podawaniem leków przeciwdepresyjnych.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia dotyczące potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą dodania karbamazepiny. W pracy Rybakowskiego i Matkowskiego (32) korzystne wyniki potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą karbamazepiny uzyskano u 8 z 15 pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Opisano również korzystny efekt dodania karbamazepiny do klomipraminy (4, 27) i trazodonu (33). Mechanizm przeciwdepresyjnego działania karbamazepiny nie jest jasny. Właściwości lecznicze karbamazepiny w chorobach afektywnych mogą być związane m.in. z jej zdolnością powodowania zmian czynności układu serotonergicznego (2,8) oraz z działaniem rozwijającym się w trakcie przewlekłego podawania leku, powodującym m.in. wzrost poziomu tryptofanu w osoczu, zmniejszenie poziomu somatostatyny w o.u.n., zmniejszenie wykładników czynności tarczycy i zwiększenie receptorów adenozyliny w mózgu (36).

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą litu lub karbamazepiny w depresji lekoopornej oraz ocena wpływu litu i karbamazepiny na parametry hormonalne (stężenie kortyzolu, prolaktyny, tyroksyny – T4, trójiodotyroniny – T3 i tyreotropiny – TSH) w surowicy oraz aktywność adenozytrójfosfotazy (ATP-azy) sodowo-potasowej w erytrocytach u chorych z depresją lekooporną. Przeprowadzono również ocenę związku między poprawą kliniczną a badanymi czynnikami klinicznymi i laboratoryjnymi w trakcie potencjalizacji litem lub karbamazepiną.

Material i metoda

1. Osoby badane

Badania przeprowadzono w grupie chorych z rozpoznaniem depresji wg kryteriów ICD-10 w przebiegu chorób afektywnych, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu. Charakterystykę badanej grupy chorych przedstawiono w tabeli 1. Wszyscy pacjenci spełniali kryterium depresji lekoopornej, co oznaczało niepowodzenie dwóch uprzednich prawidłowo przeprowadzonych kuracji farmakologicznych w danym epizodzie choroby. Kryterium włączenia do badań stanowiło również nasilenie depresji w dniu „0” potencjalizacji mierzone przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (11) zawierającej 17 objawów, wynoszące co najmniej 18 punktów.

Tabela 1. Osoby badane

	Ogółem	LIT	CBZ
Liczebność grupy	59	31	28
Płeć – K : M	49 : 10	24 : 7	25 : 3
Wiek (lata)	49,4 ± 12,1	47,2 ± 13,3	51,9 ± 10,3
Rozpoznanie – CHAJ : CHAD	41 : 18	21 : 10	20 : 8
Nasilenie depresji	22,3 ± 4,6	22,0 ± 4,5	22,6 ± 4,7
Lek poprzedzający potencjalizację – TLPD : inne	46 : 13	25 : 6	21 : 7

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa

Pacjenci zostali w sposób randomizowany przydzieleni do jednej z badanych grup. Grupa, w której dodano węglan litu liczyła 31 osób, grupa potencjalizowana karbamazepiną – 28 osób. W grupie, w której dokonano potencjalizacji węglanem litu u 11 osób przeprowadzono uprzednio 2 kuracje przeciwdepresyjne w danym epizodzie choroby, u 14 chorych 3–4 kuracje, a u 6 chorych – 5 i więcej kuracji. W grupie, w której dodano karbamazepinę

9 chorych przebyło 2 kuracje przeciwdepresyjne, 8 pacjentów 3–4, 11 chorych – 5 lub więcej kuracji. Średnia długość kuracji przeciwdepresyjnej, do której dodano węglan litu wynosiła 6,8 tygodnia (zakres 4–13 tygodni), w grupie CBZ – 6,1 tygodnia (zakres 4–11 tygodni). Nasilenie depresji przed potencjalizacją w grupie, w której dodano węglan litu i w grupie, w której dodano karbamazepinę nie różniło się istotnie statystycznie.

2. Ocena psychometryczna

Ocenę stanu psychicznego chorych przeprowadzono przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Scale – HDRS) przed potencjalizacją, a następnie po 7, 14, 21 i 28 dniach jej trwania.

Przyjęto trzy kryteria poprawy klinicznej:

1. Redukcja nasilenia depresji po 28 dniach potencjalizacji przynajmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowych.
2. Remisja – po 28 dniach potencjalizacji wynik w Skali Depresji Hamiltona zbliżony był do wartości osiąganych przez osoby zdrowe, tzn. 0–7 punktów (3).
3. Szybka poprawa – redukcja wyniku w Skali Depresji Hamiltona przynajmniej o 50% po 7 dniach potencjalizacji (39).

3. Sposób podawania i monitorowania stężenia litu i karbamazepiny

Węglan litu (preparat Lithium carbonicum – Polfa) stosowany był w średniej dawce 975 mg/d (zakres od 500 mg do 1500 mg). W trakcie potencjalizacji przeprowadzano cotygodniowe oznaczenia poziomu litu z ewentualną korekcją dawki celem utrzymania stałego poziomu leku w surowicy w granicach 0,5–0,8 mmol/l.

Podawanie karbamazepiny (preparat Tegretol – Ciba) rozpoczynano od dawki 400–600 mg/d w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie zwiększano do dawki 600–800 mg/d pod kontrolą poziomu leku we krwi; wymagane stężenie wynosiło 4–8 $\mu\text{g/ml}$.

4. Metodyka badań biochemicznych

Stężenie karbamazepiny w surowicy oznaczano metodą immunologiczną z wykorzystaniem fluorescencji spolaryzowanej na aparacie Abbott TDX/FLEX. Oznaczanie poziomu litu w surowicy przeprowadzono przy użyciu aparatu Easy LYTE firmy Medica wykorzystując metodę elektrod jonoselektywnych. W dniu „0” i po 28 dniach potencjalizacji przeprowadzono oznaczenie poziomu tyroksyny, trójiodotyroniny, TSH, prolaktyny i kortyzolu w osoczu. Stężenie kortyzolu mierzono metodą radioimmunologiczną na zestawach Seromo firmy Abbott, poziom T3, T4 i TSH oraz prolaktyny – metodą enzymoimmunologiczną na aparacie IMX firmy Abbott.

U 26 pacjentów w grupie potencjalizowanej litem i u 24 chorych w grupie potencjalizowanej karbamazepiną oznaczono aktywność ATP-azy sodowo-potasowej w erytrocytach według metody opisaną przez Rybakowskiego i wsp. (41).

Wyniki badań

1. Wpływ potencjalizacji litem i karbamazepiną na stan kliniczny i parametry laboratoryjne

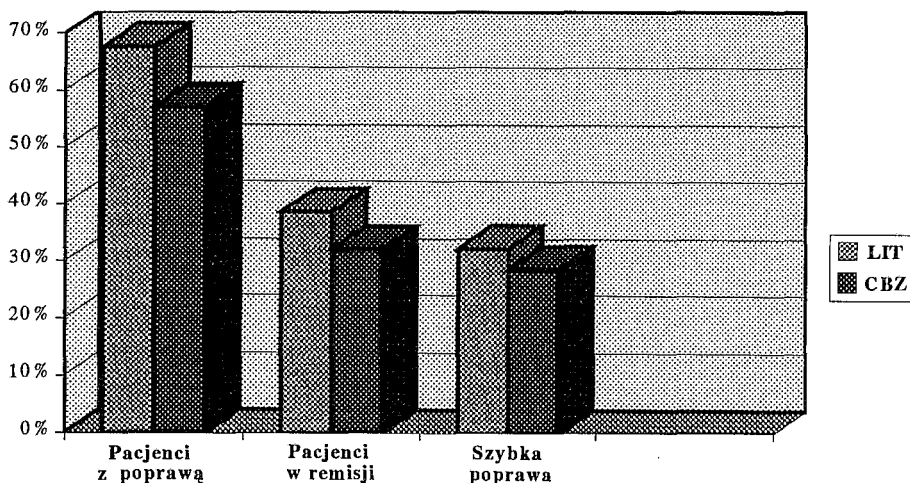
Wpływ dodania litu lub karbamazepiny na stan kliniczny przedstawiono na rycinie 1.

W grupie, w której dodano węglan litu uzyskano poprawę u 21 spośród 31 pacjentów, czyli u 67,7%, w tym remisję u 12 osób (38,7%). W grupie, w której przeprowadzono potencjalizację za pomocą karbamazepiny poprawa wystąpiła u 16 spośród 28 pacjentów, czyli 57,1%, w tym remisja u 9 pacjentów. Wskaźniki poprawy w grupie, w której dodano węglan litu i w grupie, w której dodano karbamazepinę nie różniły się istotnie ($\chi^2 = 0,71$, $p = 0,40$).

Szybka poprawa wystąpiła u dziesięciu chorych w grupie, w której dodano węglan litu i ośmiu w grupie potencjalizowanej karbamazepiną. Wskaźniki szybkiej poprawy w obu grupach nie różniły się (χ^2 z poprawką Yatesa = 0,001, $p = 0,98$).

Zmiany w zakresie czynności tarczycy, stężenia kortyzolu i prolaktyny w surowicy oraz aktywności ATP-azy w erytrocytach, związane z dodaniem litu lub karbamazepiny, przedstawiono w tabeli 2.

Po 4 tygodniach stosowania zarówno węglanu litu, jak i karbamazepiny obserwowano istotne obniżenie poziomu tyroksyny i wzrost stężenia tyreotropiny w surowicy, przy czym dodanie litu wiązało się z silniejszym niż dodanie karbamazepiny wpływem na stężenie TSH. W grupie, w której do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej dodano karbamazepinę nastąpiło zwiększenie poziomu kortyzolu w surowicy. Zarówno dodanie węglanu litu, jak i dodanie karbamazepiny do kuracji przeciwdepresyjnej wiązało się z istotnym wzrostem aktywności ATP-azy sodowo-potasowej erytrocytów. W obu grupach



Rycina 1. Efekt terapeutyczny dodania litu lub karbamazepiny do kuracji przeciwdepresyjnej

Tabela 2. Porównanie wpływu litu i karbamazepiny na parametry hormonalne i aktywność ATP-azy w erytrocytach

	LIT		CBZ	
	0	28	0	28
T3 [ng/ml]	1,00 ± 0,26	0,97 ± 0,27	0,94 ± 0,29	0,85 ± 0,23
T4 [ng/ml]	66,8 ± 13,3	55,7 ± 10,5**	66,2 ± 17,0	55,8 ± 14,5**
TSH [μIU/ml]	1,6 ± 0,8	2,8 ± 1,5**	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,9*
kortyzol [ng/ml]	180,0 ± 54,8	179,5 ± 57,1	178,9 ± 51,9	211,2 ± 82,7
prolaktyna [ng/ml]	26,3 ± 18,9	23,1 ± 21,5	24,2 ± 19,2	19,9 ± 19,6
ATP-aza [μmol Pi/mg białka/h]	0,315 ± 0,058	0,372 ± 0,092*	0,304 ± 0,044	0,385 ± 0,084**

* p < 0,05 (test Wilcoxon) – różnica pomiędzy wartościami przed i po 28 dniach potencjalizacji

** p < 0,001 (test Wilcoxon) – różnica pomiędzy wartościami przed i po 28 dniach potencjalizacji

obserwowano wysokie średnie stężenia prolaktyny przed potencjalizacją. Dodanie zarówno litu, jak i karbamazepiny wiązało się z niewielkim, nieistotnym statystycznie spadkiem poziomu prolaktyny.

2. Analiza czynników klinicznych i laboratoryjnych u chorych, u których wystąpiła lub nie wystąpiła 50% redukcja nasilenia depresji w wyniku potencjalizacji

Charakterystykę obecnego epizodu depresyjnego u chorych z poprawą (mierzoną jako przynajmniej 50% zmniejszenie nasilenia depresji po 28 dniach potencjalizacji w porównaniu z wartością wyjściową) i bez poprawy w wyniku potencjalizacji litem i karbamazepiną przedstawiono w tabeli 3.

W grupie, w której do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej dodano karbamazepinę nasilenie depresji przed potencjalizacją było istotnie niższe u pacjentów z poprawą niż u chorych bez poprawy. Nie stwierdzono zależności

Tabela 3. Obecny epizod depresyjny u pacjentów z poprawą i bez poprawy w wyniku potencjalizacji litem i CBZ

		LIT		CBZ	
		Pacjenci z poprawą	bez poprawy	Pacjenci z poprawą	bez poprawy
Wiek		45,3	51,2	50,4	53,9
Płeć	K : M	16 : 5	8 : 2	13 : 3	12 : 0
Rozpoznanie	CHAJ : CHAD	14 : 7	7 : 3	12 : 4	8 : 4
HDS dzień „0”		21,4	23,2	20,2	25,8*
Dł. epizodu (mies.)	≥ 6 : < 6	12 : 9	6 : 4	10 : 6	7 : 5
L. kuracji pdepres.	≥ 4 : < 4	8 : 13	6 : 4	6 : 10	6 : 6
Potencjalizacja do:	TLPD : inne	17 : 4	8 : 2	14 : 2	7 : 5
Dł. kuracji do potencjalizacji (tyg.)	> 6 : ≤ 6	8 : 13	7 : 3	7 : 9	5 : 7

* p < 0,01 (test Manna-Whitney'a) – różnica pomiędzy pacjentami z poprawą i bez poprawy

między wynikiem potencjalizacji litem i karbamazepiną a takimi czynnikami klinicznymi jak: wiek, płeć, rozpoznanie, długość trwania danego epizodu chorobowego, liczba kuracji przeciwdepresyjnych przeprowadzonych w trakcie jego trwania oraz długość i rodzaj kuracji, do której dodano węglan litu lub CBZ.

Wartości parametrów biochemicznych przed potencjalizacją u pacjentów z poprawą i bez poprawy w wyniku dodania litu lub karbamazepiny przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wyjściowe poziomy hormonów i aktywność ATP-azy u chorych z korzystnym i niekorzystnym wynikiem dodania węglanu litu i karbamazepiny

	LIT		CBZ	
	Pacjenci		Pacjenci	
	z poprawą	bez poprawy	z poprawą	bez poprawy
Kortyzol „0” [ng/ml]	176,9 ± 51,2	186,5 ± 64,2	182,5 ± 36,0	174,2 ± 69,3
T3 „0” [ng/ml]	1,01 ± 0,26	0,99 ± 0,28	0,96 ± 0,31	0,91 ± 0,27
T4 „0” [ng/ml]	66,0 ± 12,1	68,3 ± 16,2	63,9 ± 14,4	69,2 ± 20,2
TSH „0” [μIU/ml]	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,7
PRL „0” [ng/ml]	30,8 ± 18,5	17,3 ± 17,4*	22,6 ± 13,8	26,5 ± 25,2
ATP-aza „0” [μmol Pi/mg białka/h]	0,310 ± 0,47	0,319 ± 0,081	0,305 ± 0,059	0,322 ± 0,039

* p < 0,01 (test Manna-Whitney'a) – różnica pomiędzy pacjentami z poprawą i pacjentami bez poprawy w grupie, w której dodano węglan litu.

Tabela 5. Zmiany parametrów biochemicznych u pacjentów z poprawą i bez poprawy w wyniku potencjalizacji litem (podano wartości średnie)

	LIT		CBZ	
	Pacjenci		Pacjenci	
	z poprawą	bez poprawy	z poprawą	bez poprawy
ΔT3 [ng/ml]	-0,03	-0,04	-0,11	-0,06
ΔT4 [ng/ml]	-12,8	-7,3	-11,5	-8,8
ΔTSH [μIU/ml]	1,2	1,0	0,2	0,1
Δkortyz. [ng/ml]	-15,7	31,5*	23,4	44,2
ΔPRL [ng/ml]	-2,9	-3,6	-3,9	-4,9
ΔATP-azy [μmol Pi/mg białka/h]	0,064	0,051	0,080	0,063

* p = 0,06 (test Manna-Whitney'a) – różnica pomiędzy zmianą poziomu kortyzolu u pacjentów z poprawą i bez poprawy w grupie, w której dodano węglan litu.

Pacjenci, u których potencjalizacja litem przyniosła korzystny efekt wykazywali istotnie wyższy średni poziom prolaktyny niż pacjenci bez poprawy.

Wpływ dodania litu lub karbamazepiny na parametry biochemiczne u pacjentów z poprawą i bez poprawy w wyniku potencjalizacji przedstawiono w tabeli 5.

Zaznaczyła się tendencja do różnicy pomiędzy zmianami poziomu kortyzolu w grupie z poprawą i bez poprawy w wyniku potencjalizacji litem.

W podgrupie pacjentów z poprawą w wyniku potencjalizacji litem wystąpiło obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy, natomiast u pacjentów bez poprawy poziom tego hormonu uległ zwiększeniu. Poziom kortyzolu po 28 dniach potencjalizacji u chorych z dobrym efektem i chorych bez efektu potencjalizacji litem różnił się istotnie statystycznie.

Tabela 6. Analiza współzależności pomiędzy zmianą nasilenia depresji (Δ HDS) a zmianami w zakresie parametrów biochemicznych

	Współczynnik korelacji R_s Spearmana		
	Cała grupa	Grupa Li	Grupa CBZ
Δ T3	0,02	0,04	0,03
Δ T4	0,27*	0,41*	0,11
Δ TSH	-0,17	-0,09	-0,15
Δ kort.	0,35*	0,44*	0,20
Δ PRL	-0,08	-0,07	-0,16
Δ ATP-azy	-0,25	-0,11	-0,46*

* $p < 0,05$ – poziom istotności korelacji zmiany nasilenia depresji z parametrem biochemicznym

W tabeli 6 przedstawiono analizę zależności między poprawą kliniczną a zmianami parametrów biochemicznych.

Zmiana nasilenia depresji w całej badanej grupie oraz w grupie, w której dodano węglan litu wykazywała korelację z obniżeniem poziomu tyroksyny oraz ze zmianą stężenia kortyzolu w surowicy. Zmiana nasilenia depresji w grupie, w której dodano karbamazepinę wykazała korelację z przyrostem aktywności ATP-azy erytrocytów.

Omówienie wyników badań

Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności potencjalizacji litem są zgodne z rezultatami meta-analizy badań nad tą strategią przeprowadzonej przez Austina i wsp. (1), w której stwierdzono, że prawdopodobieństwo utrzymywania się objawów depresji zmniejsza się o 56–95% w przypadku potencjalizacji litem. Potwierdzono również wyniki badań Rybakowskiego i Matkowskiego (32), gdzie potencjalizacja karbamazepiną w grupie pacjentów z depresją lekooporną przyniosła korzystny efekt u 53,3% chorych.

Zbliżona skuteczność potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą karbamazepiny i litu wskazuje na celowość dalszych badań nad zastosowaniem CBZ w depresji lekoopornej. Zaletę potencjalizacji litem i karbamazepiną stanowi wystąpienie u części chorych szybkiej poprawy oraz możliwość dalszego kontynuowania podawania leku normotymicznego w celach profilaktycznych. W niniejszej pracy, podobnie jak w badaniu nad potencjalizacją litem przeprowadzonym przez Rybakowskiego i Matkowskiego (39),

wystąpienie poprawy klinicznej w wyniku zarówno potencjalizacji litem, jak i karbamazepiną nie wiązało się z wiekiem chorych, liczbą poprzedzających kuracji przeciwdepresyjnych i rodzajem leku, do którego dodano jeden z tych środków. Długość trwania kuracji przeciwdepresyjnej, do której dodano lit lub CBZ nie wiązała się również z efektem potencjalizacji.

W grupie, w której dodano karbamazepinę nasilenie depresji w dniu „0” było niższe u pacjentów z poprawą niż u tych bez poprawy. W grupie, w której dodano węglan litu zarysował się podobny trend, jednak nieistotny statystycznie. Rybakowski i Matkowski (39) poczynili podobne spostrzeżenie w badaniach nad potencjalizacją litem. Wyniki te sugerują, że obie te strategie potencjalizacyjne, zarówno za pomocą węglanu litu, jak i karbamazepiny mogą znaleźć przede wszystkim zastosowanie u chorych z umiarkowanym nasileniem depresji.

Poziomy hormonów tarczycy przed potencjalizacją nie stanowiły czynnika predykcyjnego poprawy klinicznej. Jest to zgodne z wynikami badania Joffe i wsp. (18), w którym wykładniki endokrynologiczne przed potencjalizacją litem lub trójiodotyroniną nie różnicowały pacjentów z poprawą i bez poprawy w wyniku zastosowania tych metod leczniczych.

Badania przeprowadzone w niniejszej pracy wskazują na wpływ dodania węglanu litu i karbamazepiny na czynność osi podwzgórze–przysadka–tarczyca u pacjentów z depresją lekooporną. Po dodaniu zarówno węglanu litu, jak i karbamazepiny nastąpiło istotne obniżenie poziomu T4 i wzrost TSH w surowicy. Dane z literatury wskazują przede wszystkim na zwiększenie stężenia tyreotropiny w surowicy pod wpływem litu poprzez hamowanie przez ten lek syntezy tyroksyny (19, 23). Działanie karbamazepiny na funkcję tarczycy polega prawdopodobnie na zwiększeniu metabolizmu krążących hormonów tarczycy poprzez indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby (16), a nie odbywa się poprzez hamowanie syntezy lub uwalniania hormonów tarczycy (5). Niemniej w kilku pracach stwierdzono niewielki wzrost poziomu TSH w ciągu pierwszych tygodni leczenia CBZ (37).

Dodanie litu nie wiązało się ze zmianą średniego stężenia kortyzolu w surowicy w całej grupie chorych. Jest to zgodne z wynikami badań innych autorów (29, 43). Dodanie karbamazepiny powodowało wzrost poziomu kortyzolu w surowicy, co potwierdza wyniki badań Kacińskiego (20) oraz Periniego i wsp. (34). W grupie, w której dodano węglan litu obserwowano istotny związek między efektem potencjalizacji a wpływem na poziom kortyzolu. U osób z poprawą nastąpiło obniżenie poziomu kortyzolu, natomiast u pacjentów bez poprawy w wyniku potencjalizacji – wzrost stężenia tego hormonu w surowicy. Po dwudziestu ośmiu dniach potencjalizacji obserwowano istotną różnicę poziomów tego hormonu pomiędzy pacjentami z poprawą i bez poprawy. To zmniejszenie poziomu kortyzolu może sugerować „regulacyjny wpływ” litu na oś LPPN u pacjentów z poprawą w wyniku potencjalizacji litem. W grupie, której dodano karbamazepinę wzrost poziomu kortyzolu obserwowano w obu podgrupach pacjentów, przy czym zmiany u pacjentów bez remisji były dwukrotnie wyższe.

Zarówno dodanie litu, jak i karbamazepiny do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej nie wywierało istotnego wpływu na stężenie prolaktyny w surowicy. Podobnie brak wpływu karbamazepiny na poziom tego hormonu u pacjentów z padaczką obserwował Isojarvi (17). Natomiast wyniki dotychczasowych badań dotyczących zmian stężenia prolaktyny w trakcie stosowania litu nie są zgodne – obserwowano zarówno wzrost stężenia tego hormonu (45), jak i brak zmian podstawowego stężenia prolaktyny (10).

Zarówno stosowanie węglanu litu, jak i karbamazepiny wywierało stymulujący wpływ na aktywność ATP-azy sodowo-potasowej w erytrocytach pacjentów. Jest to zgodne z wynikami badań wielu autorów wskazujących na zwiększenie aktywności tego enzymu u pacjentów pobierających węglan litu lub CBZ (13, 28, 29, 38, 42). W grupie, w której przeprowadzono potencjalizację karbamazepiną oraz w całej grupie chorych wykazujących poprawę w wyniku tej potencjalizacji, wzrost aktywności ATP-azy wykazywał korelację ze zmniejszeniem nasilenia depresji. Dane te sugerują znaczenie zmiany aktywności ATP-azy jako jednego z enzymów błonowych w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego.

Badania przeprowadzone w niniejszej pracy wskazują na wielowymiarowy i złożony charakter zmian spowodowanych dodaniem litu i karbamazepiny do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej. W ostatnich latach odchodzi się od postrzegania mechanizmu działania przeciwdepresyjnego jedynie w kategoriach zwiększenia ilości neuroprzekaźnika, czy różnych neuroprzekaźników w synapsie. Podkreśla się, że pierwotne działanie leków przeciwdepresyjnych i litu ma charakter inicjujący (15,39), stanowiąc bodziec do szeregu zmian adaptacyjnych – zmian w zakresie układu „drugich przekaźników”, konfiguracji i aktywności białek błonowych i cytoplazmatycznych, ekspresji genów, procesów transkrypcji i syntezy białek. Ekspresja genów podlega regulacji hormonalnej, istotną rolę przypisuje się m.in. glukokortykoidom i hormonom tarczycy, stanowiącym czynniki regulujące procesy transkrypcji (15). Złożone zmiany następujące w trakcie potencjalizacji litem i karbamazepiną – wzrost aktywności ATP-azy sodowo-potasowej, zmiany poziomu kortyzolu i wykładników czynności tarczycy mogą wchodzić w skład mechanizmów adaptacyjnych stanowiących o skuteczności terapeutycznej strategii potencjalizacyjnej.

Wnioski

1. Dodanie węglanu litu i dodanie karbamazepiny do nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej wykazały zbliżoną skuteczność u pacjentów z depresją lekooporną. Korzystny wynik uzyskano u ponad połowy chorych.
2. Dodanie zarówno litu, jak i CBZ wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem poziomu tyroksyny i podwyższeniem poziomu TSH oraz wzrostem aktywności adenozyotrójfosfatazy sodowo-potasowej erytrocytów. Wpływ litu na stężenie tyreotropiny w surowicy był istotnie większy niż

- karbamazepiny. Dodanie karbamazepiny do kuracji przeciwdepresyjnej wiązało się dodatkowo ze zwiększeniem poziomu kortyzolu.
3. W grupie, w której dodano węglan litu, chorzy z korzystnym wynikiem różnili się od chorych bez poprawy kierunkiem zmian poziomu kortyzolu. Stężenie kortyzolu obniżyło się u pacjentów z poprawą, a zwiększyło u chorych bez poprawy, co może sugerować „regulujący” wpływ litu na czynność osi LPPN u pacjentów z poprawą w wyniku potencjalizacji. Pacjenci z korzystnym efektem potencjalizacji litem mieli istotnie wyższe stężenie prolaktyny w surowicy niż chorzy bez poprawy.
 4. W grupie, w której przeprowadzono potencjalizację karbamazepiną pacjenci z poprawą wykazywali istotnie niższe wyjściowe nasilenie depresji niż chorzy bez poprawy. W grupie tej stwierdzono zależność pomiędzy zmniejszeniem nasilenia depresji a wzrostem aktywności adenozyntrójfosfatazy sodowo-potasowej.

Piśmiennictwo

1. Austin M.P.V., Souza F.G.M., Goodwin G.M.: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Brit. J. Psychiatry* 1991, 159, 510–514.
2. Baldwin D., Rudge S.: The role of serotonin in depression and anxiety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9 Suppl. 4, 41–45.
3. Bech P.: The Bech, Hamilton and Zung Scales for Mood Disorders: Screening and Listening. A Twenty Years Update with Reference to DSM-IV and ICD-10. Second Revised Edition. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 1996.
4. De la Fuente J.M., Mendlewicz J.: Carbamazepine addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 1992, 32, 369–374.
5. De Luca F., Arrigo T., Pandullo E., Siracusano M.F., Benvenga S., Trimarchi F.: Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *Eur. J. Pediatr.* 1986, 145, 77–79.
6. De Montigny C., Cournoyer G., Morissette R., Langlois R., Caille G.: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 1327–1334.
7. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J.P.: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br. J. Psychiatry* 1981, 138, 252–256.
8. Elphick M., Yang J.D., Cowen P.J.: Effects on carbamazepine on dopamine- and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 135–140.
9. Ghadirian A.M., Engelsmann F., Dhar V., Filipini D., Keller R., Chouinard G., Murphy B.E.P.: The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment. *Biol. Psychiatry* 1995, 37, 369–375.
10. Goodnick P.J., Meltzer H.Y.: Effects of subchronic lithium treatment on apomorphine-induced change in prolactin and hormone secretion. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1983, 4, 239–243.
11. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960, 23, 56–62.
12. Helmchen H. (1991): Therapy resistance in depression. W: M. Gastpar, P. Kielholz (red): Problems of psychiatry in general practice. Hogrefe & Huber Publishers, Lewiston N.Y.–Toronto–Bern–Göttingen, 97–106.

13. Hokin-Neaverson M., Burckhardt W.A., Jefferson J.W.: Increased erythrocyte Na⁺ pump and NaK-ATPase activity during lithium therapy. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1976, 14, 117–126.
14. Howland R.H.: Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1993, 55, 47–55.
15. Hyman S.E., Nestler E.J.: Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 151–162.
16. Isojarvi J.I., Pakarinen A.J., Myllyla V.V.: Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992, 33(1), 142–148.
17. Isojarvi J.I., Pakarinen A.J., Myllyla V.V.: A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. *Epilepsy-Res.* 1991, 9(2), 139–144.
18. Joffe R.T., Levitt A.J., Bagby R.M., MacDonald C., Singer W.: Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic nonresponders. *Brit. J. Psychiatry* 1993, 163, 574–578.
19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger R., Rebar R., Gold P.W.: The effects of lithium on neuroendocrine function in affectively ill patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986, 73, 524–528.
20. Kaciński M.: Wpływ monoterapii na stężenie wybranych hormonów w surowicy krwi i sprawność umysłową dzieci chorych na padaczkę. *Endokrynol. Pol.* 1992, 42 (2 Supl.), 1–66.
21. Kushmir S.L.: Lithium-antidepressant combination in the treatment of depressed physically ill geriatric patients. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 378–379.
22. Leonard B.E.: Biochemical aspects of therapy-resistant depression. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153, 454–459.
23. McLarty D.G., O'Boyle J.H., Spencer C.A., Ratcliffe J.G.: Effect of lithium on hypothalamic-pituitary-thyroid function in patients with affective disorders. *Brit. Med. J.* 1975, 3, 623–626.
24. Meltzer H. K., Maes M., Elkis H. (1994): The biological basis of refractory depression. W: W.A. Nolen, J. Zohar, S.P. Roose, J.D. Amsterdam (red.): *Refractory depression: current strategies and future directions.* John Wiley & Sons Ltd., 177–198.
25. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja Dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków–Warszawa, 1997.
26. Moller H. J.: Therapy resistance to antidepressants: risk factors and treatment possibilities. Translated from *Nervenarzt* 1991, 62, 658–669.
27. Navarre C., Maurin C., Colonna L.: Intérêt de la carbamazepine en association avec un antidépresseur insuffisamment efficace. A propos de quatre observations. *Encephale* 1994, 20, 79–80.
28. Naylor G.J.: Reversal of vanadate-induced inhibition of Na-K ATPase. A possible explanation of the therapeutic effect of carbamazepine in affective illness. *J. Affect. Disord.* 1985, 8, 91–93.
29. Naylor G.J., Dick D.A.T., Dick E.G., Moody J.P.: Lithium therapy and erythrocyte membrane cation carrier. *Psychopharmacol. (Berl.)* 1974, 37, 81–86.
30. Nelson J.C., Byck R.: Rapid response to lithium in phenelzine non-responders. *Br. J. Psychiatry* 1982, 141, 85–86.
31. Nelson J.C., Mazure C.M.: Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 363–366.
32. Nierenberg A.A., Sachs G.S., Stoll A.L., Rybakowski J., Matkowski K., Cole A. J., Scott J. (1994): Alternative approaches in refractory bipolar depression. W: W.A. Nolen, J. Zohar, J. Roose, J.D. Amsterdam (red.): *Refractory depression: Current strategies and future directions.* John Wiley & Sons Ltd., 169–174.
33. Otani K., Yasui N., Kaneko S., Ohkubo T., Osanai T., Sugawara K.: Carbamazepine augmentation therapy in three patients with trazodone-resistant unipolar depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11, 55–57.

34. Perini G.I., Devinsky O., Hauser P., Gallucci W.T., Theodore W.H., Chrousos G.P., Gold P.W., Kling M.A.: Effects of carbamazepine on pituitary-adrenal function in healthy volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, Feb. 74(2), 406–412.
35. Pope H.G. Jr., McElroy S.L., Nixon R.A.: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 10.
36. Post R.M.: Time course of clinical effects of carbamazepine: implications for mechanisms of action. *J. Clin. Psychiatry* 1988, 49, Suppl. 35–48.
37. Rootwelt K., Ganes T., Johannesen S.I.: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital on serum levels on thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1978, 38, 731–736.
38. Rybakowski J., Lehman W., Matkowski K.: The activity of erythrocyte sodium-potassium ATPase in affective patients treated with lithium or carbamazepine. *Lithium* 1993, 4, 143–144.
39. Rybakowski J., Matkowski K.: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992, 2, 161–165.
40. Rybakowski J.K., Matkowski K.: Lithium potentiation of various antidepressants. 1st Int. Conf. Refractory Depression, Philadelphia, PA, 1988 October 6–7.
41. Rybakowski J., Potok E., Strzyżewski W.: Erythrocyte membrane adenosine triphosphatase activities in patients with endogenous depression and healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 1981, 11, 61–64.
42. Rybakowski J., Potok E., Strzyżewski W., Chłopocka-Woźniak M.: The effects of lithium treatment on cation transport processes in erythrocytes of patients with affective illness. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1983, 35, 209–215.
43. Sachar E.J., Hellman L., Kream J., Fukushima D.K., Gallagher T.F.: Effect of lithium carbonate therapy on adrenocortical activity. *Arch. Gen. Psychiatry* 1970, 22, 304–307.
44. Schrader G.D., Levien H.E.M.: Response to sequential administration of clomipramine and lithium carbonate in treatment-resistant depression. *Br. J. Psychiatry* 1985 147, 573–575.
45. Shapira B., Yagmur M.J., Gropp C., Newman M., Lerer B.: Effect of clomipramine and lithium on fenfluramine-induced hormone release in major depression. *Biol. Psychiatry* 1992, 15, 31(10), 975–983.
46. Wager G., Klein D.F.: Treatment refractory patients. Drug therapy strategies for treatment resistant depression. *Psychopharmacol. Bull.* 1988, 24, 69–74.