

Praca oryginalna*Original paper*ALEKSANDRA RAJEWSKA-RAGER¹, PAWEŁ KAPELSKI¹, ANNA LESZCZYŃSKA-RODZIEWICZ¹,
MAGDALENA KACZMARKIEWICZ-FASS¹, JOANNA HAUSER^{1,2}**Związek stresujących czynników życiowych z efektem terapii nortryptyliną i escitalopramem u pacjentów z depresją***The relation between stressful live events and efficacy of escitalopram and nortriptyline treatment in depressed patients*¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu²Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**STRESZCZENIE**

Cel pracy: Wiele badań potwierdziło wpływ niekorzystnych wydarzeń życiowych na wystąpienie epizodu depresyjnego. Celem niniejszej pracy była analiza skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego, w zależności od występowania i nasilenia stresujących wydarzeń życiowych, poprzedzających epizod depresyjny.

Materiał i metoda: Badaną grupę stanowiło 95 niespokrewnionych pacjentów (22 mężczyzn i 73 kobiety), w wieku od 19 do 68 lat z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej umiarkowanego i ciężkiego stopnia spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV i ICD-10. Pacjenci podzieleni zostali losowo na dwie główne grupy: 1) osoby leczone lekiem serotonergicznym – escitalopramem (n=55) w terapeutycznych dawkach 10-20 mg/d, 2) osoby leczone lekiem noradrenergicznym – nortryptyliną (n=40) w dawkach 75-100 mg/d. Skutecznością leczenia określano redukcję o $\geq 50\%$ punktów w skali Hamiltona w 8 tygodniu leczenia. Za pomocą kwestionariusza BLEQ wyodrębniono również podgrupy osób z łagodnym nasileniem stresujących wydarzeń życiowych $sLE \leq 6$ oraz z bardziej nasilonymi wydarzeniami żywymi $sLE \geq 6$.

Wyniki: Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia pomiędzy escitalopramem a nortryptyliną, zarówno w podgrupie osób z $sLE \leq 6$ ($p=0,106$), jak i u osób z $sLE \geq 6$ ($0,202$).

SUMMARY

Aim: The recent studies suggest a significant role of stressful live events (sLE) in the pathogenesis of depressive symptoms. The aim of this study was to analyze antidepressants treatment efficacy in correlation of presence and severity of stressful live events occurring 6 month prior to depression episode.

Material and methods: We analyzed 95 patients in the age between 19-68 years old (mean 38), suffering from depressive disorder of at least moderate severity, diagnosed according to DSM-IV and ICD-10 criteria by two different psychiatrists. Patients were randomized to one of the 2 different treatment regimes, and were observed during 8 weeks. The treatment recommended dosage ranges were: escitalopram 10-20 mg/day (n=55) and nortriptyline 75-150mg/day (n=40). The Hamilton Rating Scale (HAMD-17) was used for the assessment of the severity of depressive symptoms. Response for treatment was defined as $\geq 50\%$ score reduction from baseline on HAMD17. Based on BLEQ questionnaire two different patient subgroups was distinguished: patients with mild stressful live events ($sLE \leq 6$) and those with more severe sLE ($sLE \geq 6$). Statistical analysis was performed using Statistica 7.1 program.

Results: The analysis showed no significant differences were observed between efficacy of escitalopram and nortriptyline in both subgroups: $sLE \leq 6$ ($p=0,106$) and $sLE \geq 6$ ($p= 0,02$).

Słowa kluczowe: depresja, stresujące wydarzenia życiowe, skuteczność leczenia, escitalopram, nortryptylina

Key words: depression, stressful live events, drug response, escitalopram, nortriptyline

WSTĘP

Reakcje stresowe mogą być czynnikiem spustowym, ujawniającym predyspozycję do depresji (Landowski 2002). W literaturze istnieją liczne dowody wpływu zarówno poważnych czynników stresujących na wystąpienie epizodu depresji (Brown i wsp. 1987; Hammen i wsp. 1992; Paykel 2001), jak i roli łagodnie nasilonych czynników stresujących (obecnych w codziennym życiu), które przy odpowiednich cechach osobowości mogą wyzwać wystąpienie objawów depresyjnych (Monroe i wsp. 1999). Podkreślić jednak należy, że nie u każdej osoby przeżywającej stresujące wydarzenia życiowe rozwija się epizod choroby. Skłania to do postawienia pytania czy łagodnie nasilone czynniki stresujące mają wpływ na wystąpienie depresji, czy też do wystąpienia reakcji stresowej predysponuje choroba sama w sobie i/lub z nią związany negatywny sposób percepcji (Rudolph i wsp. 2000). Pacjenci z depresją, poprzez obecność charakterystycznych objawów zachowania (np. izolacja społeczna), mogą stymulować występowanie niekorzystnych czynników życiowych zwłaszcza tych interpersonalnych. Co więcej, pacjenci ci mogą być szczególnie wrażliwi na czynniki stresujące poprzez obniżenie odporności psychicznej uwarunkowanej zaburzeniem procesów neurochemicznych regulujących nastroj. W konsekwencji, mogą oni nie tyle doświadczać więcej niekorzystnych wydarzeń od innych osób, jak być na nie bardziej wrażliwi. Przeżyte stresujące sytuacje życiowe mogą mieć również swoje odzwierciedlenie w współwystępowaniu w depresji objawów lęku i niepokoju. Przewodzenie impulsów ze środkowej części jąder szwu do układu limbicznego ma znaczenie w powstawaniu objawów lęku i paniki (Stahl 2000). W niniejszej pracy analizowano czy występowanie czynników stresujących o różnym stopniu nasilenia może mieć wpływ na skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego. Zgodnie z koncepcjami psychopatologicznymi, łączącymi występowanie lęku z zaburzeniem przekąźnictwa serotonergicznego, wysunięto w niniejszej pracy hipotezę, że osoby z występującymi sLE mogą lepiej reagować na leki o działaniu serotonergicznym niż noradrenergicznym.

MATERIAŁ I METODY

Badaną grupę stanowiło 95 niespokrewnionych pacjentów (22 mężczyzn i 73 kobiety), w wieku od 19 do 68 lat z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej umiarkowanego i ciężkiego stopnia, spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV i ICD-10. Wszyscy pacjenci uczestniczyli w Badaniu Farmakogenomicznym

Leków Przeciwdepresyjnych (GENDEP) i udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez Terenową Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pacjenci podzieleni zostali losowo na dwie główne grupy: 1) osoby leczone lekiem serotonergicznym – escitalopram (n=51) w terapeutycznych dawkach 10-20 mg/d, 2) osoby leczone lekiem noradrenergicznym – nortryptylina (n=39) w dawkach 75-100 mg/d. Skutecznością leczenia określano redukcję o $\geq 50\%$ punktów w skali Hamiltona w 8 tygodniu leczenia. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania (tydzień 0) przeprowadzono weryfikację rozpoznania za pomocą strukturalizowanego wywiadu psychiatrycznego SCAN. Ocena nasilenia objawów depresji oraz stopnia poprawy klinicznej w trakcie leczenia przeprowadzono w tygodniach: 0, 3, 6, 8, za pomocą trzech skal (Hamilton, Montgomery-Asberg, Beck). Jako poprawę leczenia, zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, przyjęto poprawę $\geq 50\%$ w skali HAMD w tygodniu 8 w stosunku do tygodnia 0. Do oceny występowania oraz nasilenia stresujących wydarzeń życiowych wykorzystano Krótki Kwestionariusz stresujących wydarzeń życiowych BLEQ (ang. *Brief life events questionnaire*). Jest to subiektywna skala oceny stresujących wydarzeń, które miały miejsce w ostatnich 6 miesiącach przed wystąpieniem epizodu depresji. Składa się on z 12 punktów, podzielonych dodatkowo na dwa podpunkty: pierwszy dotyczy stwierdzenia zaistnienia niekorzystnego zdarzenia (punktacja odpowiednio: nie=0, tak=1); drugi – określa jego nasilenie (bardzo poważne=2, średnio poważne=1, nie tak poważne=0). Pięć punktów dotyczy wydarzeń interpersonalnych (trudności w związku, małżeństwie; problemy z bliskim przyjacielem, rodziną, lub sąsiadem; zwolnienie z pracy; poszukiwanie pracy przez dłuższy okres czasu). Kolejne siedem punktów dotyczy innych niż interpersonalne czynników (poważna choroba; poważna choroba, krzywda u kogoś z bliskich; śmierć kogoś bliskiego, poważny kryzys finansowy; problemy z policją lub prawem; strata czegoś wartościowego). Do stwierdzenia poważnych wydarzeń stresujących wymagane jest wystąpienie przynajmniej dwóch stresujących wydarzeń życiowych, o co najmniej średnim nasileniu (LE ≥ 6) (Brugha i wsp. 1985). Analizy statystyczne wykonane zostały za pomocą programu Statistica wersja 7.1.

WYNIKI

Po wyodrębnieniu dwóch grup pacjentów (na podstawie otrzymanego leku) oceniono występowanie stresujących wydarzeń życiowych w okresie 6 miesięcy przed wystąpieniem depresji. W grupie pacjentów leczonych

escitalopramem: średnia sLE wynosiła 7,78 (SD 6,30), natomiast w grupie osób leczonych nortryptyliną: 9,35 (SD 7,02). Następnie na podstawie nasilenia stresujących wydarzeń życiowych, poprzedzających w okresie 6 miesięcy wystąpienie epizodu depresji, wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów: z tzw. „poważnymi” stresującymi wydarzeniami życiowymi (sLE \geq 6) oraz z łagodnie nasilonymi stresującymi wydarzeniami życiowymi (sLE \leq 6). Rozkład liczebności w wydzielonych podgrupach pacjentów wynosił odpowiednio: w grupie osób leczonych escitalopramem: sLE \geq 6, n=30; sLE \leq 6, n=25. W grupie osób leczonych nortryptyliną: sLE \geq 6, n=26 osób, sLE \leq 6, n=14 osób. Szczegółowy rozkład liczebności z uwzględnieniem nasilenia sLE, typu otrzymywanego leku (escitalopram vs nortryptylina) oraz skuteczności leczenia (dobra odpowiedź na lek, brak odpowiedzi na stosowany lek) został przedstawiony w tabeli 1.

Różnice efektu terapeutycznego pomiędzy escitalopramem oraz nortryptyliną w wyodrębnionych podgrupach pacjentów zostały przedstawione w tabeli 2.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w skuteczności le-

czenia pomiędzy escitalopramem a nortryptyliną, zarówno w podgrupie osób z sLE \leq 6, jak i u osób z występowaniem sLE \geq 6. W podgrupie z sLE \leq 6 dobra odpowiedź na escitalopram vs nortryptylinę: 76,00% (n=19) vs 50,00% (n=7), p=0,106. Natomiast u osób z sLE \geq 6, odpowiednio: 63,33% (n=19) vs 46,15% (n=12), p=0,202. Warto jednak podkreślić, że podczas analizy „wewnątrzgrupowej” (tabela 1) osób leczonych escitalopramem stwierdzono istotne różnice w liczebnościach poszczególnych podgrup. W przypadku osób z niewielkim nasileniem stresujących wydarzeń życiowych (sLE \leq 6) stosunek liczby osób z dobrą odpowiedzią do osób z brakiem odpowiedzi na escitalopram wynosił 76,00% vs 24,00% (p=0,0006). Natomiast w grupie osób z poważnymi czynnikami stresującymi (sLE \geq 6), stosunek różnic w liczebnościach pomiędzy osobami z dobrą odpowiedzią vs brakiem odpowiedzi na escitalopram wynosił 63,33% vs 36,67% (p=0,0434). W podgrupach osób leczonych nortryptyliną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczebnościach osób z dobrą vs złą odpowiedzią na lek noradrenergiczny.

Tabela 1. Rozkład liczebności w grupie pacjentów z łagodnym nasileniem czynników stresujących (sLE \leq 6) oraz (sLE \geq 6) z uwzględnieniem podziału na pobierane leki i efektu leczenia

		Escitalopram (n=25)	Nortryptylina (n=14)
sLE \leq 6 (n= 39)	Odpowiedź na lek (HAMD \geq 50%)	19 76,00%	7 50,00%
	Brak odpowiedzi na lek (HAMD \leq 50%, SAE)	6 24,00%	7 50,00%
		Escitalopram (n=30)	Nortryptylina (n=26)
sLE \geq 6 (n=56)	Odpowiedź na lek (HAMD \geq 50%)	19 63,33%	12 46,15%
	Brak odpowiedzi na lek (HAMD \leq 50%, SAE)	11 36,67%	14 53,85%

Skróty użyte w tabeli: sLE – stresujące wydarzenia życiowe (ang. *stressful live events*), HAMD-skala depresji Hamiltona, SAE-objawy uboczne (ang. *Serious Adverse Event*)

Tabela 2. Różnice efektu terapeutycznego pomiędzy escitalopramem i nortryptyliną z uwzględnieniem nasilenia sLE

Nasilenie stresujących wydarzeń życiowych (sLE)		ESCITALOPRAM	NORTRYPTYLINA	P	Istotne różnice
sLE \leq 6	Odpowiedź na lek (HAMD \geq 50%)	19 (76,00%)	7 (50,00%)	0,106	-
sLE \geq 6	Odpowiedź na lek (HAMD \geq 50%)	19 (63,33%)	12 (46,15%)	0,202	-

* test dla dwóch wskaźników struktury

Skróty użyte w tabeli: sLE – stresujące wydarzenia życiowe (ang. *stressful live events*), E – escitalopram, N – nortryptylina

OMÓWIENIE

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono brak istotności statystycznej pomiędzy skutecznością leczenia escitalopramem i nortryptyliną w grupie osób z łagodnie nasilonymi oraz poważnymi czynnikami stresującymi, poprzedzającymi wystąpienie epizodu depresji. Jakkolwiek zaznaczona była różnica (w liczebności pomiędzy osobami z dobrym efektem terapeutycznym w obydwu badanych podgrupach) na korzyść leku o działaniu serotonergicznym. Dodatkowo, podczas analizy wewnątrzgrupowej osób leczonych escitalopramem, stwierdzono istotne różnice w liczebności, zarówno wśród osób z łagodnie nasilonymi ($sLE \leq 6$), jak i poważnymi czynnikami stresującymi ($sLE \geq 6$). Pomimo stwierdzenia braku istotnej statystycznie różnicy w skuteczności pomiędzy badanymi lekami, w szczegółowej analizie wewnątrzgrupowej (osób leczonych escitalopramem) zauważalna jest większa liczebność pacjentów z dobrą odpowiedzią na ten lek, zarówno w przypadku łagodnie jak i wyraźnie nasilonych czynników życiowych, czego nie obserwowano w analizie wewnątrzgrupowej pacjentów leczonych nortryptyliną. Opisany brak istotnych statystycznie różnic w efekcie terapeutycznym pomiędzy escitalopramem a nortryptyliną można tłumaczyć wpływem kilku czynników: 1) Analizowane liczebności pacjentów w wyodrębnionych podgrupach były stosunkowo niewielkie i niejednorodne. Wydaje się, że ta mała liczba pacjentów mogła wpłynąć na uzyskane w pracy wyniki. 2) W pracy zastosowano prosty kwestionariusz, w którym badano występowanie sLE (punktacja 0,1) oraz jego nasilenie (punktacja 0,1,2). Wyniki otrzymane za pomocą skal o prostej konstrukcji z reguły są bardziej rzetelne, jednak być może zastosowanie bardziej szczegółowego kwestionariusza pozwoliłoby z lepszą trafnością uchwycić więcej szczegółów.

W niedawno opublikowanej przez Monroe i wsp. (2006) pracy, analizowano wpływ umiarkowanych czynników stresujących na wystąpienie kolejnego epizodu depresji u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Badanie obejmowało 126 pacjentów w czasie trzyletniej obserwacji. Uzyskane rezultaty wykazały brak asocjacji pomiędzy łagodnymi niekorzystnymi czynnikami żywymi a wystąpieniem kolejnego epizodu depresji.

Istnieją również badania podkreślające wpływ określonego typu stresującego wydarzenia życiowego na wystąpienie epizodu depresji. Mazure i wsp. (2000) wykazali, że czynniki interpersonalne (np. śmierć bliskiej osoby) mają mniejsze znaczenie dla ryzyka wystąpienia depresji w porównaniu do czyn-

ników obciążających społecznie (np. utrata pracy). Dlatego w świetle dotychczasowych badań wydaje się, że wpływ stresujących czynników życiowych na wystąpienie epizodu depresji jest zależny od ich specyfiki (nasilenie, przewlekłość, jakość) oraz istnienia dodatniego wywiadu dotyczącego występowania w przeszłości niekorzystnych czynników życiowych (np. urazy wczesnodziecięce) (Paykel 2001). W przyszłych badaniach celowe byłoby uwzględnienie bardziej szczegółowej skali oceny wydarzeń życiowych, poprzedzających epizod depresji, oraz obecności w przeszłości urazów wczesnodziecięcych w korelacji z podtypem depresji oraz efektem terapeutycznym leków przeciwdepresyjnych.

Warto jednak podkreślić, że psychospołeczne czynniki ryzyka wydają się predysponować do choroby jedynie w połączeniu z dziedziczną predyspozycją genetyczną do depresji. Na znaczenie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych wspólnie zwiększających podatność na zachorowanie wydają się wskazywać choćby niedawno opublikowane wyniki badań Caspi'ego i Kendler'a, wykazujące, że zwiększona wrażliwość na stres może być związana ze specyficznym polimorfizmem genu transportera serotoniny *5HTTLPR* (Caspi i wsp. 2003; Kendler i wsp. 2005). Wpływ stresujących wydarzeń życiowych na objawy depresyjne u młodych osób był znacząco silniejszy u osób z allelem krótkim „s” (genotypy: SS lub SL), niż u osób z allelem długim „l” (genotyp LL) (Wurtman 2005).

WNIOSKI

U osób z występującymi zarówno łagodnymi jak i bardziej nasilonymi czynnikami stresującymi, poprzedzającymi epizod depresyjny, nie wykazano różnicy w skuteczności leczenia lekiem o działaniu serotonergicznym (escitalopram) w stosunku do leku o działaniu noradrenergicznym (nortryptylina). Jakkolwiek w podgrupie osób leczonych escitalopramem zaobserwowano wyraźnie częściej występującą dobrą odpowiedź na ten lek u grupy osób z łagodnym nasileniem stresujących wydarzeń życiowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression: a puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 54: 525-534.
2. Hammen C, Henry R, Daley SE. Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 782-787.

3. Mazure CM, Bruce ML, Maciejewski PK, Jacobs SC. Adverse life events and cognitive-personality characteristics in the prediction of major depression and antidepressant response. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (6): 896-903.
4. Monroe SM, Rohde P, Seeley JR, Lewinsohn PM. Life events and depression in adolescence: relationship loss as a prospective risk factor for first onset of major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 1999; 108 (4): 606-14.
5. Monroe SM, Torres LD, Guillaumot J, Harkness KL, Roberts JE, Frank E, Kupfer D. Life stress and the long-term treatment course of recurrent depression: III. Nonsevere life events predict recurrence for medicated patients over 3 years. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74 (1): 112-20.
6. Paykel E. The evolution of life events research In psychiatry. *Journal of Affective Disorders* 2001; 62: 141-149.
7. Rudolph KD, Hammen C, Burge D, Lindberg N, Herzberg D, Daley SE. Toward an interpersonal life-stress model of depression: the developmental context of stress generation. *Dev Psychopathol* 2000; 12 (2): 215-34.
8. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorders*. Cambridge University Press; 2000.
9. Wurtman RJ. Genes, stress and depression. *Metabolism* 2005; 54: 16-9.

Badanie zostało sfinansowane z projektu Unii Europejskiej GENDEP (Genome based therapeutic drugs for depression) nr LSHB-CT-2003-503428

Adres korespondencyjny:

Aleksandra Rajewska-Rager

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. (0 61) 849 15 31, fax. (0 61) 848 03 92

e-mail: aleksandra.rajewska@interia.pl
