

*Janusz Jakitowicz, Zbigniew Nowicki, Grzegorz Wiśniewski,
Stefan Smoczyński, Ewa Lamparska, Leszek Trojanowski*

Farmakoelektroencefalograficzna ocena skuteczności paroksetyny

Zakład Psychiatrii Biologicznej AM w Gdańsku
I Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

Streszczenie

U 14 chorych leczonych paroksetyną (20–50 mg) z powodu „wielkiej depresji” (DSM-IV) przeprowadzono ocenę stanu psychicznego oraz zapis cyfrowy EEG przed leczeniem oraz w 14, 28 i 42 dniu leczenia. Na podstawie 120-sekundowych odcinków zapisu obliczano względny rozkład częstotliwości przy pomocy analizy FFT. Nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką leku a nasileniem zmian w EEG. Nie było także zależności między punktacją w 17-hasłowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) a zmianami zapisu EEG w poszczególnych dniach oceny. Stwierdziliśmy natomiast, że po 6 tygodniach leczenia dochodzi do znamiennego statystycznie wzrostu aktywności β_1 i β_2 . Zaobserwowano także, że wzrost aktywności β_2 w 4 tygodniu leczenia może zapowiadać ostateczny pozytywny efekt terapii.

Summary

Fourteen patients with major depression (according to the DSM-IV criteria) who were treated with paroxetine (20–50 mg) took part in the trial. We evaluated their mental status and took their digital EEG before treatment, after 14, 28 and 42 days of treatment. Frequency analysis of 120 second long periods by the use of FFT was performed. There was neither relationship between dosage of paroxetine and changes in EEG nor between score of Hamilton Depression Rating Scale and EEG changes during the performance of the trial. However we found that after 6 weeks of treatment β_1 and β_2 activity rose with the statistical significance. We also noticed that rising of β_2 activity in the fourth week of treatment may predict a good final effect of the paroxetine therapy.

Wstęp

Paroksetyna jest lekiem przeciwdepresyjnym z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Jest lekiem nowej generacji, jednakże – podobnie jak przy innych „klasycznych” tymoleptykach – jej pełny efekt przeciwdepresyjny występuje dopiero po kilku tygodniach. Nie wykazuje też oczekiwanego efektu terapeutycznego u około 30% pacjentów, co również jest typowe dla większości tymoleptyków. Stąd też od dawna poszukuje się czynników predykcyjnych, w oparciu o które możliwe byłoby przewidywanie skuteczności leków przeciwdepresyjnych. Próby takie czynione były w odniesieniu

do takich czynników, jak cechy osobowości pacjenta, parametry biochemiczne, zmiany rytmów biologicznych, a także niektóre parametry elektroencefalograficzne.

Doniesienia dotyczące zmian zapisu EEG w czasie podawania paroksetyny nie są jednoznaczne. W klasycznych badaniach na zwierzętach stwierdzano aktywację EEG u szczurów, z towarzyszącym pobudzeniem psychomotorycznym (6). Watanabe (14) potwierdzał, że paroksetyna indukuje wzorzec wzbudzenia spoczynkowego EEG u królików, manifestującego się korową czynnością szybką o niskiej amplitudzie, której towarzyszyła synchronizacja i obniżenie amplitudy hipokampalnych fal theta.

W badaniu na 8 zdrowych ochotnikach McClelland (9) stwierdzał sedatywny wpływ paroksetyny – zmiany zapisu były zbliżone do uzyskiwanych po amitryptylinie, jednak nie osiągnęły one znamienności statystycznej. Po jednorazowej dawce 70 mg paroksetyny stwierdzano u ludzi obniżenie aktywności delta i theta oraz wzrost aktywności beta (8). Sedgwick (11) w badaniu, obejmującym 4-tygodniowe leczenie 23 pacjentów z „wielką depresją”, nie stwierdził znamiennych różnic amplitudy i częstotliwości alfa i beta pomiędzy grupą leczonych 30 mg paroksetyny i grupą otrzymującą placebo; u żadnego z pacjentów w obu grupach nie zarejestrowano też w czasie badania cech tzw. krzywej sennej ani aktywności napadowej. Podobnie Boyer (3) nie stwierdzał, by zmiany zapisu EEG w czasie leczenia paroksetyną miały znaczenie kliniczne. Vollmer-Haase (13) donosi natomiast o występowaniu po paroksetynie napadów drgawkowych.

Dotychczasowe badania wydają się potwierdzać wpływ paroksetyny na zapis poligraficzny snu. W badaniach na zwierzętach stwierdzano wydłużenie czuwania i skrócenie snu wolnofalowego i snu REM (7). Również u ludzi w początkowym okresie podawania paroksetyny pojawiają się zaburzenia wzorca snu, które polegają na subtelnych zmianach dynamicznych EEG, często nieuchwytnych przy konwencjonalnym sposobie analizy i polegających na zmianach rytmu EEG głównie w czasie snu NREM (10). Inni autorzy stwierdzali, że u chorych na depresję paroksetyna powoduje supresję REM, podobnie jak klasyczne leki przeciwdepresyjne (12).

W naszych wcześniejszych badaniach (5), po 2 tygodniach leczenia paroksetyną u części chorych obserwowaliśmy wzrost aktywności alfa, zaś u innych spadek lub brak zmian w aktywności alfa. Postanowiliśmy w obecnym etapie badania prześledzić, czy te wczesne zmiany mają związek z późniejszym efektem terapeutycznym.

Materiał i metoda

Materiał stanowiło 14 kobiet w wieku od 36 do 65 lat (średnia wieku: $47,64 \pm 8,92$), hospitalizowanych w I Klinice Chorób Psychiczych AM w Gdańsku z rozpoznaniem „wielkiej depresji” (DSM-IV). Do badania kwali-

fikowano pacjentów zdrowych somatycznie, bez cech organicznego uszkodzenia oun, którzy przed rozpoczęciem badania nie przyjmowali, przynajmniej przez tydzień, żadnych leków z wyjątkiem hydroksyzyny. Stan psychiczny chorych oceniany był klinicznym badaniem psychiatrycznym, zaś nasilenie objawów depresyjnych oceniano Skalą Depresji Hamiltona (HDRS). Uznając, że surowy wynik skali Hamiltona nie odzwierciedla faktycznego stopnia poprawy, obliczano dla wszystkich chorych „wskaźnik poprawy” (WP) według wzoru: $WP = [(wynik\ HDRS\ po\ leczeniu - wynik\ HDRS\ przed\ leczeniem) : wynik\ HDRS\ przed\ leczeniem] \times 100\%$.

Badanie EEG przeprowadzano w Zakładzie Psychiatrii Biologicznej Katedry Chorób Psychiczych AM w Gdańsku, przy użyciu cyfrowego aparatu EEG – Pegasus. Pierwsze badanie wykonano bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Od następnego dnia wszyscy chorzy otrzymywali przez okres 2 tygodni paroksetynę (Seroxat – Smith-Kline Becham) w dawce 20 mg, zaś w ciągu kolejnych 4 tygodni dawka leku była zwiększana do 50 mg dziennie lub obniżana w zależności od stanu psychicznego pacjenta. Kolejne badanie przeprowadzano w 14, 28 i 42 dniu leczenia, po 2–3 godzinach od podania porannej dawki leku. Zgodnie z przyjętymi zasadami analizowano zapis z prawego odprowadzenia ciemieniowo-potylicznego (P4–O2). Do analizy cyfrowej wybierano z każdego badania odcinek 120-sekundowy bez artefaktów i analizowano ten odcinek za pomocą szybkiej transformaty Fouriera (FFT), biorąc pod uwagę wartości względne rozkładu częstotliwości. Przy analizie tej korzystano z typowego oprogramowania aparatu Pegasus.

Analizę sygnału EEG przeprowadzano w następujących zakresach częstotliwości: delta – poniżej 3,0 Hz, theta – 3,0–7,0 Hz, alfa – 7,0–14,0 Hz, β_1 – 14,0–22,0 Hz, β_2 – 22,0–32,0 Hz. Statystycznego opracowania wyników dokonano przy użyciu baterii testów SPSSwin (statystyka opisowa, analiza wariancji, test t-Studenta dla pomiarów sparowanych i dla zmiennych niezależnych).

Wyniki

1. Wyniki leczenia

Po 6 tygodniach leczenia paroksetyną w dawce od 20 do 50 mg (średnia stosowane dawka w poszczególnych tygodniach: 1–2 tydzień – 20 mg, 3–4 tydzień – $38,57 \pm 3,63$, 5–6 tydzień – $35,71 \pm 7,56$) u większości pacjentów ($n=8$) uzyskano remisję ($n=5$) lub bardzo znaczną poprawę ($n=3$). U pozostałych 6 chorych poprawa była niewystarczająca. W tabeli 1 przedstawione są uzyskane wyniki oceny Skalą Depresji Hamiltona (HDRS) w poszczególnych tygodniach. Należy zauważyć, że wyraźniejsza poprawa, a nawet ustąpienie objawów depresyjnych, a występowała u naszych chorych po 4–6 tygodniach leczenia. Wskaźnik poprawy wynosił po 6 tygodniach leczenia od 33 do 86% (średnio 60%).

Tabela 1. Stosowane dawki paroksetyny i wyniki leczenia (HDRS – Skala Depresji Hamiltona, H-0, H-2, H-4, H-6 – wyniki HDRS w kolejnych tygodniach oceny)

Stosowane dawki paroksetyny		
	zakres	średnia ± SD
do 2 tygodnia	20 mg	20 mg
2-4 tydzień	30-40 mg	38,57 ± 3,63
4-6 tydzień	20-50 mg	35,71 ± 7,56
Wyniki leczenia		
Badanie psychiatryczne	remisja – 5 znaczną poprawą – 3 niewystarczająca poprawa – 6	
HDRS	zakres	średnia
H – 0	21-37	27,29
H – 2	14-34	22,00
H – 4	6-25	16,93
H – 6	3-18	11,14
Wskaźnik poprawy	33-86%	60%

2. Wyniki analizy EEG

Zapis EEG u wszystkich chorych przed leczeniem, w analizie wzrokowej, mieścił się w granicach normy. Również po leczeniu nie stwierdzono u badanych pacjentów cech zapisu patologicznego.

Wyniki analizy FFT w poszczególnych dniach oceny przedstawione są w tabeli 2. Jak wynika z tego zestawienia po 6 tygodniach leczenia, w porównaniu do poziomu sprzed leczenia, stwierdzaliśmy w całej grupie chorych następujące tendencje zmian w analizie FFT: obniżenie aktywności alfa i theta oraz wzrost aktywności delta i beta. Po analizie statystycznej stwierdziliśmy jednak, że istotnie statystycznie jest jedynie zwiększenie aktywności β_1 i β_2 w 6 tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych. Znamienne były też różnice dotyczące wymienionych wyżej zakresów częstotliwości w 6 tygodniu w porównaniu do wartości w 2 i 4 tygodniu leczenia. Podobnie znamienne statystycznie było obniżenie aktywności alfa w okresie pomiędzy 4 a 6 tygod-

Tabela 2. Średnie wartości względnej mocy poszczególnych częstotliwości w analizie FFT

Wyniki analizy FFT				
pasmo	dzień 0	dzień 14	dzień 28	dzień 42
delta	13,60	17,32	12,37	11,50
theta	11,14	10,83	10,52	13,22
alfa	57,24	56,00	60,25	47,50
beta ₁	12,21	11,48	12,12	18,59
beta ₂	5,11	4,38	4,99	9,20

Tabela 3. Znamienne statystycznie różnice między wynikami analizy FFT w poszczególnych dniach oceny

Wyniki analizy FFT				
pasmo	dzień 0	dzień 14	dzień 28	dzień 42
<i>delta</i>				
<i>theta</i>			0,017	↑
<i>alfa</i>			0,01	↓
<i>beta</i> ₁		0,003		↑
			0,001	↑
				0,02 ↑
<i>beta</i> ₂		0,003		↑
			0,001	↑
				0,02 ↑

niem oraz wzrost aktywności theta pomiędzy 2 a 6 tygodniem. Znamienne statystycznie różnice przedstawione są w tabeli 3.

3. Dawka paroksetyny a zmiany zapisu EEG

W analizowanej grupie pacjentów nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy dawką paroksetyny a nasileniem zmian EEG w analizie FFT. Zależności takiej nie stwierdziliśmy zarówno w pierwszym okresie leczenia, jak i po 4 i 6 tygodniach, dla żadnego z analizowanych zakresów częstotliwości.

4. Stan psychiczny a zmiany parametrów EEG

Przeanalizowaliśmy nasilenie zmian stanu psychicznego, mierzonego Skalą Depresji Hamiltona, w zależności od wyników analizy FFT w poszczególnych dniach oceny. Nie stwierdziliśmy znamiennej statystycznie zależności pomiędzy analizowanymi parametrami w 2, 4 i 6 tygodniu dla żadnego z zakresów częstotliwości. Również nie było zależności pomiędzy wskaźnikiem poprawy (WP) po 2, 4 i 6 tygodniach a stwierdzanymi w tym okresie zmianami rozkładu częstotliwości w analizie FFT. Obserwowaliśmy jedynie tendencję do podobnego przebiegu zmian aktywności β_2 do dynamiki zmian punktacji HDRS – poprawie w skali HDRS towarzyszyło zwiększanie się aktywności β_2 w poszczególnych dniach oceny. Zależność ta nie uzyskała jednak wystarczającej znamienności statystycznej.

5. Wartość prognostyczna analizy FFT

Podjęliśmy próbę poszukiwania zależności pomiędzy ostatecznym wynikiem terapii paroksetyną a wczesnymi zmianami w zapisie EEG w poszczególnych zakresach częstotliwości.

U części chorych w początkowym okresie terapii (2 tygodnie) stwierdziliśmy zmniejszenie aktywności w paśmie 7–14 Hz ($n=8$), część natomiast ($n=6$) ma zwiększoną aktywność w tym zakresie częstotliwości w porównaniu do poziomu wyjściowego przed leczeniem. Stwierdziliśmy, że w grupie ze zmniejszoną aktywnością alfa większość chorych (5 na 8) uzyskała poprawę po 6 tygodniach, natomiast w grupie ze wzrostem alfa taką poprawę uzyskiwała tylko połowa badanych (3 na 6). Obserwacja ta nie osiągnęła jednak wystarczającej znamienności statystycznej. Nie stwierdziliśmy również by wielkość zmian *in plus* i *in minus* pozwalała przewidzieć ostateczny efekt terapii.

Analizując zmiany aktywności beta stwierdziliśmy, że pacjenci, którzy po zakończeniu leczenia uzyskali remisję w stanie psychicznym i ustąpienie objawów depresyjnych w HDRS ($n=5$, punktacja HDRS 8), przed leczeniem charakteryzowali się niższą aktywnością β_2 ($3,26 \pm 1,37$) niż pozostali pacjenci ($n=9$; $6,13 \pm 2,62$). Zależność ta osiągnęła wyraźną znamienność statystyczną ($p=0,02$). W tej grupie pacjentów stwierdzano wprawdzie wzrost aktywności beta w czasie leczenia (po 4 i 6 tygodniach), nadal jednak wartości β_2 były u tych chorych niższe niż u pozostałych ($p=0,05$).

Przeanalizowaliśmy dynamikę zmian aktywności β_2 w grupie chorych z dobrym ostatecznym efektem leczenia ($n=8$) i u chorych bez wystarczającej poprawy ($n=6$) po leczeniu paroksetyną. Stwierdziliśmy, że u chorych pozytywnie reagujących na leczenie wystąpił w 4 tygodniu terapii znamienny wzrost aktywności β_2 w porównaniu z poziomem sprzed leczenia, natomiast u chorych niereagujących na leczenie zaobserwowano spadek aktywności β_2 w 4 tygodniu. Średnia zmiana rozkładu częstotliwości w analizie FFT wynosiła: w grupie reagujących – wzrost o $1,41 \pm 1,56$, w grupie niereagujących – spadek o $1,95 \pm 1,80$. Różnica ta uzyskała wysoką znamienność statystyczną ($p=0,005$).

Dyskusja

W analizowanej grupie pacjentów skuteczność paroksetyny wynosiła około 60%. Nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy dawką leku a zmianami w zapisie EEG, analizowanym przy pomocy szybkiej transformaty Fouriera (FFT). W świetle danych z piśmiennictwa (1) uzasadnione wydawałoby się poszukiwanie zależności między poziomem paroksetyny w surowicy krwi a zmianami zapisu EEG, co jednak w obecnym badaniu nie było możliwe.

W naszych wcześniejszych badaniach (5), obejmujących pierwsze 2 tygodnie leczenia, nie stwierdzaliśmy istotnych statystycznie różnic pomiędzy zapisem EEG przed leczeniem i po podawaniu paroksetyny. Obecne wyniki mogą sugerować, że paroksetyna wywołuje uchwytą zmianę w rozkładzie częstotliwości dopiero po dłuższym okresie podawania. Wprawdzie istnieją w piśmiennictwie doniesienia opisujące zmiany po jednorazowym podaniu leku (8), ale jego dawka (70 mg) była wyraźnie większa niż obecnie stosowane dawki kliniczne. U naszych pacjentów wyraźniejsze zmiany w analizie FFT stwier-

dzaliśmy dopiero w 4 i 6 tygodniu leczenia. Dotyczyły one głównie wzrostu aktywności β_1 i β_2 . Nie odpowiada to ściśle tzw. „profilowi tymoleptycznemu”, który charakteryzuje klasyczne leki przeciwdepresyjne i na który ma się składać wzrost aktywności beta i delta oraz obniżenie alfa. W naszym materiale zmiany w zakresie częstotliwości alfa nie były charakterystyczne – po pierwszych dwóch tygodniach leczenia stwierdzaliśmy wprawdzie u części chorych spadek czynności alfa, nie była to jednak cecha stała i nie osiągała dla całej grupy znamienności statystycznej.

Wartość prognostyczna badań farmakoelektroencefalograficznych pozostaje nadal dyskusyjna. Wyniki naszej obecnej pracy wydają się zachęcać do dalszych badań w tym kierunku. W analizowanej grupie chorych stwierdziliśmy bowiem, że lepszą reakcją na leczenie uzyskano u chorych z wyjściowo niższymi wartościami w paśmie częstotliwości β_2 . Ten właśnie zakres częstotliwości wydaje się godny uwagi, jeśli chodzi o ocenę działania paroksetyny. Stwierdziliśmy bowiem tendencję do równoległości pomiędzy spadkiem punktacji w HDRS a wzrostem aktywności β_2 w kolejnych tygodniach oceny. Tendencja ta nie uzyskała wprawdzie wystarczającej znamienności statystycznej, jednak zjawisko to wymaga dalszej obserwacji i badań. Potwierdzeniem tej tendencji jest znamienna statystycznie zależność pomiędzy wzrostem β_2 w 4 tygodniu leczenia a pozytywnym ostatecznym efektem terapii. Obserwacja ta może mieć znaczenie predykcyjne, pozwalalaby bowiem przewidzieć ewentualną poprawę stanu psychicznego o 2 tygodnie wcześniej. Być może przy zastosowaniu tego parametru możliwe byłoby zrezygnowanie z kontynuowania terapii do 6–8 tygodni w oczekiwaniu na poprawę u chorych niereagujących na lek.

Wnioski

1. Zmiany zapisu EEG pod wpływem leczenia paroksetyną występują po 4–6 tygodniach terapii i dotyczą głównie zwiększenia częstotliwości β_2 .
2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką paroksetyny a zmianami w zapisie EEG.
3. Zwiększenie częstotliwości β_2 w 4 tygodniu leczenia w porównaniu do wartości przed leczeniem jest czynnikiem pomyślnym rokowniczo.

Piśmiennictwo

1. Baron F.J., Perez V., Ferrer I., Puigdemont D., Queralto J., Figueras M., Alvarez E.: Paroxetine plasmatic levels and clinical response in major depression. Abstracts of 10th ECNP Congress, Vienna, 1997, P.1.009.
2. Borzeix M.G., Berbey B., Cahn J.: The EEG profil of paroxetine in the rat. W: Bes A. (red.): Senile dementias: early detection. John Libbey Eurotext, 1986, 424–429.
3. Boyer WF.: The safety profile of paroxetine. J. Clin. Psychiatry, 1992, 53 (supl), 61–66.

4. Dechant K.L., Clissold S.P.: Paroxetine – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*, 1991, 41, 225–253.
5. Jakitowicz J., Nowicki Z., Wiśniewski G., Smoczyński S., Lamparska E., Trojanowski L.: Obraz elektroencefalograficzny u chorych leczonych paroksetyną. *Pamiętnik VIII Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego*, Gdańsk, 1997, 2, 91–96.
6. Johnson AM. An overview of the animal pharmacology of paroxetine. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1989, 350 (supl), 14–20.
7. Kleinlogel H., Burki H.R.: Effects of the selective 5-HT uptake inhibitors paroxetine and zimelidine on EEG sleep and waking stages in the rat. *Neuropsychobiology*, 1987, 17, 206–212.
8. McClelland G.R., Raptopoulos P.: EEG and blood level of the potential antidepressant paroxetine after a single oral dose to normal volunteers. *Psychopharmacology*, 1984, 83, 327–329.
9. McClelland G.R., Raptopoulos P., Jackson D.: The effect of paroxetine on the quantitative EEG. *Acta Psychiatr. Scandinavica*, 1989, 80, 50–52.
10. Roschke J., Kogel P.: Analysis of sleep EEG microstructure in subchronic paroxetine treatment of healthy subjects. *Psychopharmacology*, 1977, 132, 44–49.
11. Sedgwick E.M., Cilasun J., Edwards J.G.: Paroxetine and electroencephalogram. *Journal of Psychopharmacology*, 1987, 1, 31–34.
12. Staner L.: Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: A double-blind randomized trial in major depression. *Sleep*, 1995, 18, 470–477.
13. Vollmer-Haase J.: Secundarily generalised seizures during therapy with paroxetine. *Aktuelle Neurologie*, 1997, 24, 167–169.
14. Watanabe S., Ohta A., Ohno M., Tani Y., Furuya Y.: Electroencephalographic effects of repeated doses of paroxetine in rabbit. *Arzneimittel-Forschung*, 1988, 38, 332–340.