

*Zbigniew Nowicki, Janusz Jakitowicz,  
Mikołaj Majkiewicz, Jerzy Landowski*

## **Przewidywanie skuteczności terapeutycznej imipraminy na podstawie analizy pierwszego cyklu snu nocnego**

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

### **Streszczenie**

U 14 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem dużej depresji (wg DSM-IV) analizowaliśmy pierwszy cykl snu. Badania przeprowadzane były dwukrotnie – przed leczeniem i następnie w 2–3 dobie stosowania niewielkiej dawki imipraminy (50–75 mg).

Pacjenci, u których po 6 tygodniach leczenia stwierdziliśmy wystarczającą poprawę stanu psychicznego, mieli w trzeciej dobie leczenia wyraźniejsze wydłużenie latencji REM w porównaniu do chorych niereagujących na leczenie ( $p=0,001$ ). Przy zastosowaniu analizy dyskryminacyjnej stwierdziliśmy, że najwyższy procent prawidłowego przewidywania skuteczności imipraminy (83,3%) uzyskuje się przy wzięciu pod uwagę takich czynników jak: wiek pacjenta, latencja snu przed leczeniem i latencja REM przed leczeniem oraz względne zmiany tych parametrów po 3 dobach leczenia. Wyniki obecnej pracy skłaniają do stwierdzenia, że do przewidywania skuteczności terapeutycznej imipraminy przydatna jest analiza parametrów poligraficznych pierwszego cyklu snu.

### **Wstęp**

Pomimo wprowadzania licznych nowych leków przeciwdepresyjnych imipramina pozostaje nadal lekiem skutecznie stosowanym w ciężkich zespołach depresyjnych, przebiegających szczególnie z zahamowaniem psychoruchowym. Jest też tym z leków trójpierścieniowych, który stanowi wzorzec do porównywania skuteczności przeciwdepresyjnej innych leków. Tak jak inne leki trójpierścieniowe imipramina charakteryzuje się opóźnionym początkiem działania, pojawiającym się dopiero po okresie 14 i więcej dni, zaś pełny efekt terapeutyczny ocenić można po upływie kilku tygodni. Pełna kuracja imipraminą okazuje się też nieskuteczna u około 20–35% leczonych. Z tych powodów, z jednej strony prowadzone są poszukiwania nowych leków, pozbawionych tych mankamentów, z drugiej – czynione są próby przewidywania skuteczności leczenia w oparciu o wykorzystanie różnych danych, wynikających z objawów klinicznych (3, 7), zachowania się parametrów biochemicznych (14, 19), psychofizjologicznych (6, 4, 8, 15, 24), szeregu innych czynników jak wiek, płeć, cechy osobowości (1), a także w oparciu o parametry EEG snu (2, 5, 10, 11, 12, 13, 22, 23). Czynnione są próby opracowania nowych metod

analizy czynności bioelektrycznej mózgu, które mogą być przydatne w prognozowaniu skuteczności leków przeciwdepresyjnych (6, 9, 21).

Dotąd nie prowadzono kompleksowych badań wartościujących wymienione wyżej metody, jednakże badania poligraficzne snu, wykorzystywane dla tych celów, mają być metodą pewniejszą niż na przykład analiza objawów psychopatologicznych. Kupfer i współpracownicy (10, 11, 12) stwierdzili szczególną przydatność dla przewidywania skuteczności leczenia, takich parametrów snu jak latencja snu i latencja REM, badanych przed podjęciem leczenia i określili je mianem „zespołu prognostycznego”.

Co więcej powtórzenie badania polisomnograficznego w pierwszym okresie leczenia może mieć dodatkowe znaczenie. Wynika to z następujących przesłanek. Terapia endogennych zespołów depresyjnych, kierowana na poprawę pierwotnie obniżonego nastroju, wpływa także na ustąpienie objawów, związanych z innymi osiowymi objawami tego zespołu. Mogą one nawet poprzedzać poprawę nastroju, co niekiedy pozostaje poza subiektywnym odczuciem pacjenta. Wydaje się, że sytuacja taka może dotyczyć nieuchwytnej w pierwszym okresie dla chorego zmiany rytmiki snu i czuwania, dokonującej się pod wpływem środków przeciwdepresyjnych, jeszcze przed zauważalną poprawą nastroju. Te wczesne zmiany można – jak się wydaje – zobiektywizować dzięki poligraficznemu dokumentowaniu przebiegu snu. Kupfer i współpracownicy (10, 11, 12) wykazali, że amitryptylina stosowana w małych dawkach (50–75 mg) w początkowym okresie terapii, wydłuża skróconą latencję REM i skraca wydłużoną latencję snu. Przewidywanie skuteczności leczenia na podstawie tych wczesnych zmian parametrów snu nazwali oni „próbą farmakologiczną” (13). Powyższe obserwacje znalazły wstępne potwierdzenie także w naszych wcześniejszych badaniach (16, 17).

Celem obecnej pracy jest próba ustalenia wartości prognostycznej badania latencji REM i latencji snu przed podjęciem terapii oraz w początkowym okresie leczenia imipraminą.

## **Materiał i metoda**

Materiał stanowiło 14 pacjentów w wieku od 25 do 56 lat (średnia wieku:  $41,00 \pm 9,58$ ). Badana grupa składała się z 10 kobiet (średnia wieku:  $41,9 \pm 9,01$ ) oraz 4 mężczyzn (średnia wieku:  $38,75 \pm 12,01$ ). Wszyscy pacjenci spełniali kryteria „major depression” według DSM-IV. W ocenie klinicznej u 6 chorych rozpoznawano chorobę afektywną jednobiegunową, u 3 – dwubiegunową i u 5 – chorobę afektywną o nieodróżnicowanym typie przebiegu.

Stan psychiczny pacjentów oceniano badaniem psychiatrycznym, przeprowadzonym przed podjęciem leczenia oraz po 6 tygodniach kuracji imipraminą. W zależności od efektu terapeutycznego kwalifikowano chorych do jednej z 2 grup – reagujących i niereagujących na leczenie imipraminą. Za kryterium odpowiedzi pozytywnej na leczenie (chorzy reagujący) przyjęto całkowite ustąpienie objawów zespołu depresyjnego lub takie ich złagodzenie, które po-

zwałało na dobre funkcjonowanie chorego poza Kliniką. Za odpowiedź negatywną (chorzy niereagujący) uznano stan wymagający zmiany leczenia wobec braku zadowalającej poprawy.

Badanie poligraficzne snu przeprowadzano po jednej nocy adaptacyjnej, zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami, stosując standardy Rechtschaffen i Kalesa (20). Analizowano pierwszy cykl snu – to jest okres od zaśnięcia (wystąpienia stadium 2 NREM) do zakończenia pierwszego okresu stadium REM. Dokładniejsze dane metodologiczne zawarte są w naszych wcześniejszych publikacjach (16, 17, 18).

Do badania kwalifikowano chorych, którzy przynajmniej przez okres tygodnia przed przyjęciem do Kliniki nie otrzymywali leków psychotropowych, żaden z pacjentów nie otrzymywał też, w okresie kilku tygodni poprzedzających badanie, leków przeciwdepresyjnych o długim okresie eliminacji. Pierwszą rejestrację poligraficzną przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia. Drugie badanie przeprowadzano w 2 lub 3 dobie stosowania niewielkich dawek imipraminy (50–75 mg). Badanie to przeprowadzono u 12 chorych, gdyż stan psychiczny dwóch chorych wymagał szybszego zwiększenia dawki imipraminy i w związku z tym nie zostali oni zakwalifikowani do kolejnego badania.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą baterii testów SPSS dla PC (sprawdzenie rozkładów za pomocą testu Kolmogorowa-Smirnova, badanie wariancji za pomocą testu F, badanie istotności różnic przy użyciu testu t-Studenta, analiza dyskryminacyjna).

## Wyniki

Ocenę skuteczności imipraminy przeprowadzano po 6 tygodniach leczenia. Odpowiedź pozytywną na leczenie stwierdziliśmy u 8 chorych i zakwalifikowaliśmy ich do grupy „reagujących” na imipraminę. U 6 chorych nie uzyskano wystarczającej poprawy klinicznej, wobec czego zakwalifikowano ich jako „niereagujących”.

Wartości analizowanych parametrów polisomnograficznych przed leczeniem, z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie imipraminą, przedstawione zostały w tabeli 1.

Tabela 1. Parametry snu przed leczeniem w grupie 14 chorych reagujących i niereagujących na imipraminę

	Reagujący na leczenie imipraminą n = 8		Niereagujący na leczenie imipraminą n = 6		Znamiennosc różnic p =
	średnia	SD	średnia	SD	
Latencja snu	19,70	± 8,02	23,50	± 14,48	0,54
Latencja REM	54,80	± 14,81	76,75	± 26,64	0,07

Jak wynika z tabeli 1, u chorych „reagujących” na leczenie imipraminą stwierdzaliśmy krótszą niż u „niereagujących” latencję snu i krótszą latencję REM. Różnice te nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej, choć dla latencji REM poziom znamienności był bliski istotnego ( $t=1,99$ ;  $p=0,07$ ).

Tabela 2 przedstawia wartości badanych parametrów po 3 dniach leczenia małymi dawkami imipraminy, w zależności od ostatecznego efektu terapii. Jak wynika z tej tabeli u pacjentów „reagujących” stwierdzono w 2–3 dobie leczenia bardzo wyraźne wydłużenie pierwotnie skróconej latencji REM (średnio z 54,84 min. do 89,69 min.). Różnica ta okazała się wysoce znamienna statystycznie ( $t=5,41$ ;  $p=0,001$ ). Natomiast chorzy, którzy ostatecznie nie zareagowali pozytywnie na terapię imipraminą nie wykazywali znamiennego statystycznie wydłużenia latencji REM ( $t=2,28$ ;  $p=0,15$ ).

Tabela 2. Zmiany parametrów snu w grupie 12 chorych w 2 lub 3 dobie leczenia imipraminą

Ostateczny efekt terapeutyczny	Okres badania	Poligraficzne parametry snu			
		Latencja snu		Latencja REM	
		średnia i SD	p	średnia i SD	p
reagujący (n=7)	przed leczeniem w 2–3 dobie terapii	20,28 ± 8,48	0,99	54,84 ± 15,99	0,001
		20,34 ± 8,98		89,69 ± 13,06	
niereagujący (n=5)	przed leczeniem w 2–3 dobie terapii	23,28 ± 16,18	0,78	79,86 ± 28,53	0,15
		21,84 ± 6,24		103,50 ± 19,06	

Latencja snu nie uległa istotnym zmianom po pierwszych 3 dniach leczenia imipraminą, zarówno u chorych „reagujących”, jak i „niereagujących”.

W celu sprawdzenia trafności przewidywania skuteczności terapeutycznej imipraminy na podstawie wybranych parametrów pierwszego cyklu snu przeprowadzono analizę dyskryminacyjną uzyskanych wyników.

W tabeli 3 przedstawiono jak kształtował się odsetek trafności przewidywania efektu terapeutycznego imipraminy w zależności od różnych czynników. Ważnym elementem prognostycznym, oprócz wieku pacjenta, okazały się wartości latencji snu i latencji REM przed leczeniem. Pozwalały one prawidłowo przewidywać skuteczność leczenia w 71,43%. Trafność przewidywania odp-

Tabela 3. Przewidywanie skuteczności imipraminy na podstawie różnych czynników w analizie dyskryminacyjnej (SL – latencja snu, RL – latencja REM)

Czynniki w analizie dyskryminacyjnej		
Wiek pacjenta	×	×
SL przed leczeniem	×	×
RL przed leczeniem	×	×
Względna zmiana SL i RL w 2 lub 3 dobie leczenia		×
Procent prawidłowości przewidywania	71,43%	83,30%

wiedzi terapeutycznej była jeszcze wyższa, gdy uwzględniliśmy w analizie dyskryminacyjnej dodatkowy parametr, którym była względna zmiana latencji snu i latencji REM, czyli różnica pomiędzy wartością tych parametrów w 2 lub 3 dobie leczenia w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Przy uwzględnieniu tych parametrów trafność przewidywania wzrosła do 83,3%.

### Omówienie wyników

Z uwagi na niebyt liczną grupę chorych, wyniki obecnej pracy nie mogą być jednoznacznie rozstrzygające, ale wydają się stanowić potwierdzenie kilku obserwacji klinicznych.

Po pierwsze – wyniki wydają się potwierdzać wartość badań poligraficznych snu w prognozowaniu efektu terapeutycznego tymoleptyków.

Po drugie – pozwalają oczekiwać, że istotny jest pomiar parametrów tworzących tak zwany „zespół prognostyczny” (skrócenie latencji REM i wydłużenie latencji snu przed leczeniem u pacjentów dobrze reagujących na tymoleptyki trójpierścieniowe). Wyniki obecnej pracy zwracają uwagę na to, że ważniejszym elementem jest latencja REM, gdyż w naszym materiale latencja snu przed leczeniem nie różnicowała znamienne chorych dobrze i źle reagujących na imipraminę. Kupfer (13) i Akiskal (1) w swoich klasycznych badaniach, również przywiązują większą wagę do latencji REM, sugerując, że wartość tego parametru wynosząca 70 min. może stanowić granicę między chorymi reagującymi i niereagującymi na amitryptylinę.

Po trzecie – wartość „próby farmakologicznej” uzyskuje w naszych badaniach kolejne potwierdzenie. Na podstawie występującej już w 2–3 dobie leczenia zmiany latencji snu i latencji REM z dużym prawdopodobieństwem można przewidywać skuteczność długotrwałej kuracji imipraminą, a jak wiadomo z piśmiennictwa i wcześniejszych naszych badań – także amitryptyliną.

Wnioskiem praktycznym z naszych badań może być fakt, że do prawidłowej klasyfikacji pacjentów jako „reagujących” lub „niereagujących” wystarczająca jest analiza pierwszego cyklu snu (od zaśnięcia do zakończenia pierwszej fazy REM). Może mieć to duże znaczenie praktyczne, zważywszy na to, że ocena polisomnogramu z całej nocy jest czasochłonna i żmudna, a ponadto wymaga dużego doświadczenia w jego interpretacji.

Badania nasze są kontynuowane, uzasadnione wydaje się poszukiwanie czynników prognostycznych w zapisie poligraficznym snu nie tylko przy leczeniu klasycznymi, ale i nowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

### Wnioski

1. Pomiar latencji REM u chorych z rozpoznaniem dużej depresji, wykonany przed leczeniem, wykazuje różnice średnich wartości tego parametru między chorymi reagującymi i niereagującymi na leczenie imipraminą, zmiany te jednak nie uzyskały w naszym materiale znamienności statystycznej.

2. Wydłużenie latencji REM w „próbie farmakologicznej” w 2–3 dobie leczenia jest znamienne statystycznie większe u pacjentów reagujących na leczenie imipraminą.
3. Przy poszukiwaniu czynników prognostycznych, porównanie wartości latencji REM i latencji snu przed leczeniem i w 2–3 dobie leczenia zwiększa trafność przewidywania skuteczności terapeutycznej imipraminy do 83,3%.
4. Powyższe wyniki wskazują na celowość dalszych badań nad wykorzystaniem parametrów polisomnograficznych pierwszego cyklu snu w przewidywaniu skuteczności działania środków przeciwdepresyjnych.

## Piśmiennictwo

1. Akiskal H.S., Rosenthal T.L., Haykal E.F., Lemmi H., Rosenthal R.H., Scott-Strauss A.: Characterological depressions. Clinical and sleep EEG findings separating subaffective dysthymias from character spectrum disorders. *Arch.Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 777–783.
2. Armitage R., Yonkers K., Cole D., Rush A.J. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nafazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 17, 161–168.
3. Beręsewicz M., Bogdanowicz E., Kalinowski A., Parnowski T.: Kliniczne czynniki predykcyjne w farmakoterapii depresji endogennej. *Psychiatr. Pol.*, 1988, 1, 46–53.
4. David I., Filip V., Hoschl C., Libiger J., Karsen P.: Possible prediction of therapeutic outcome based on single dose effect of levo- and maprotiline on C-EEG. The 8th IPEG Symposium, Berlin, 28–30 Nov. 1994, 36.
5. Gillin J.C., Wyatt R., Fram D., Snyder F.: The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacol.*, 59, 267–272.
6. Grozinger M., Roschke J.: Automatic Detection of REM Sleep in Depressive Patients Treated with Amitriptyline by Application of Artificial Neural Networks. The 8th IPEG Symposium, Berlin, 28–30 Nov. 1994, 11.
7. Jakitowicz J., Landowski J., Nowicki Z.: Wczesne zmiany stanu psychicznego w trakcie leczenia amitryptyliną a ostateczny efekt terapii. *Materiały XXXV Zjazdu Psychiatrów Polskich*, PWN, Warszawa, 1989, 279–283.
8. Jarvik L.F., Read S.L., Mintz J., Neshkes R.E.: Pretreatment orthostatic hypertension in geriatric depression – predictor of response to imipramine and doxepin. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1983, 3, 368–371.
9. Knott V.J., Telner J.I., Lapierre Y.D., Browne M., Horn E. R.: Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J. Affect. Disord.* 1996, 39/3, 175–184.
10. Kupfer D.J.: Application of EEG sleep in the treatment of depression. *Adv. Biol. Psychiat.*, 1981, 6, 87–93.
11. Kupfer D.J., Spiker D.G., Coble P.A., Neil J.F., Urlich R., Shaw D.H.: Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiatry*, 1981, 138, 429–434.
12. Kupfer D.J.: Interaction of EEG sleep, antidepressants, and affective disease. *J. Clin. Psychiatry*, 1982, 43, 429–434.
13. Kupfer D.J., Spiker D.G., Rossi A., Coble P.A., Urlich R., Shaw D.: Recent diagnostic and treatment advances in REM sleep and depression. W: Clayton P.J., Barrett J.E. (red.): *Treatment of depression: old controversies and new approaches.*, Raven Press, New York, 1983.
14. Landowski L., Nowicki Z., Pankiewicz P.: Prognozowanie skuteczności trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w oparciu o test deksametazonowy. *Materiały XXXVI Zjazdu Naukowego Psychiatrów Polskich*, Łódź, 1989, 131–133.

15. Melnikova T., Pantileeva G., Dikay B.: EEG – correlates of the treatment individual prognosis in patients with endogenous depression. The 8th IPEG Symposium, Berlin, 28–30 Nov. 1994, 49.
16. Nowicki Z.: Wybrane parametry EEG snu jako czynnik predykcyjny w wyborze środka przeciwdepresyjnego. *Psychiatr. Pol.*, 1988, 5, 330–335.
17. Nowicki Z., Jakitowicz J., Gałuszko P., Landowski J.: Determination of the importance of predicting certain sleep parameters (sleep latency, REM latency) in endogenous depressed patients treated with amitriptyline. *Sleep* 87, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1989, 241–242.
18. Nowicki Z.: Przydatność kliniczna badań poligraficznych snu w endogennych zespołach depresyjnych. Rozprawa habilitacyjna. Gdańsk, 1990.
19. Pużyński S.: *Depresje*, PZWL, Warszawa, 1988.
20. Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. BIS BRI University of California, Los Angeles, California, 1968.
21. Sonntag A., Rothe B., Guldner J., Yassouridis A., Holsboer F., Steiger A.: Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression*, 1996, 4/1, 1–13.
22. Steiger A., Von-Bardleben U., Wiedemann K., Holsboer F.: Sleep EEG and nocturnal secretion of testosterone and cortisol in patients with major endogenous depression during acute phase and after remission. *J. Psychiatr. Res.* 1991, 25/4, 169–177.
23. Yamadera H., Nakamura S., Suzuki H., Takezawa K., Itoh T., Kimura M., Mori T., Endo S.: The EEG effects of imipramine and trazodone on polysomnography in healthy volunteers. The 8th IPEG Symposium, Berlin, 28–30 Nov. 1994, 68.
24. Załuska M., Wójcik M., Ślósarska M.: Niektóre parametry fizjologiczne jako czynniki predykcyjne przy farmakoterapii depresji endogennej. *Psychiatr. Pol.*, 1988, 1, 39–45.