

Praca oryginalna

Original paper

ROBERT T. HESE¹, JAROSŁAW SOBIŚ¹, TOMASZ ZYSS², PIOTR GORCZYCA¹,
JERZY MATYSIAKIEWICZ³, ROBERT PUDŁO¹, MAGDALENA JARZĄB³

Porównanie wyników terapeutycznych: farmakoterapii i EW u pacjentów z lekooporną depresją

Comparison of therapeutical results: pharmacotherapy and ECT in patients with drug-resistant depression

¹Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii Wydziału Lekarskiego w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

³Wielospecjalistyczny Szpital Powiatowy w Tarnowskich Górach

STRESZCZENIE

Cel badań. Celem badań było porównanie stopnia redukcji nasilenia objawów depresji lekoopornej u pacjentów leczonych mirtazapiną oraz mirtazapiną i olanzapiną (w terapii skojarzonej), ze stopniem redukcji objawów po EW.

Metoda. Badaniami objęto 32 pacjentów oddziału psychiatrycznego z rozpoznaniem lekoopornej depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej; u 30 pacjentów depresja osiągnęła nasilenie ciężkie (średnia w skali HDRS – 30,5 punktów).

Badani zostali podzieleni na dwie grupy: grupa I (lekooporne, duże depresje niepsychotyczne) – 12 osób leczonych mirtazapiną i 4 osoby leczone EW. W II grupie (lekooporne duże depresje psychotyczne), 8 osób leczono łącznie mirtazapiną i olanzapiną oraz 8 osób – EW. Leczenie EW dotyczyło pacjentów, którzy na propozycję tej terapii wyrazili świadomą zgodę.

Wyniki. W grupie depresji psychotycznej nasilenie depresji mierzone przy pomocy skali HDRS wynosiło u leczonych EW 32,5 punktów i było istotnie wyższe ($p = 0,04$), niż u pacjentów leczonych łącznie mirtazapiną i olanzapiną (24,0 punktów). W grupie pacjentów z depresją niepsychotyczną stopień poprawy mierzony redukcją punktów w skali HDRS u leczonych mirtazapiną wynosił 66,7%, zaś u osób leczonych EW wynosił 70,3% (różnica nieistotna statystycznie). U pacjentów z depresją psychotyczną leczonych mirtazapiną i olanzapiną (łącznie), redukcja punktów w skali HDRS wynosiła 70,8%, a u leczonych EW w skali HDRS 64,6% (różnica nieistotna statystycznie) (brak istotnej różnicy pomiędzy stosowanymi metodami leczenia).

Wnioski: U pacjentów z niepsychotyczną, dużą depresją leczonych mirtazapiną w porównaniu z EW nie stwierdzono istotnych różnic w stopniu redukcji nasilenia objawów depresji. Pacjenci z dużą depresją psychotyczną w terapii skojarzonej mirtazapiną i olanzapiną, w porównaniu z leczonymi EW, również nie różnili się istotnie w stopniu osiągniętej poprawy po leczeniu.

SUMMARY

Aim. The aim of the study was the comparison of therapeutical efficacy of mirtazapine and mirtazapine/olanzapine combination with efficacy of ECT in patients with drug-resistant, recurrent, major depression.

Methods. 32 inpatients with treatment-resistant, recurrent, major depression were subjected; 30 patients among them suffered from severe depression (with median 30,5 pt of HDRS). Patients were divided into two groups. In the group I (non-psychotic, drug-resistant depression), 12 patients obtained mirtazapine and 4 were treated with ECT. In the group II (psychotic, drug-resistant depression) 8 patients were treated with mirtazapine/olanzapine combination and 8 with ECT. Referrals for ECT were based on informed (written), voluntary consent.

Results. Severity of psychotic depression, estimated with HDRS was 32,5 and appeared significantly larger ($p = 0,04$), in patients treated with ECT than in patients treated with mirtazapine/olanzapine combination

(24,0). In patients with non-psychotic depression treated with mirtazepine the decrease of depressive symptoms estimated with HDRS was 66,7% and in ECT group was 70,3% (not statistical significant). Patients with psychotic depression treated with mirtazepine/olanzapine combination the reduction of symptoms in HDRS was 70,8% in comparison to the result of 64,6% in patients treated with ECT (not significant).

Conclusions: There were no differences between therapeutical efficacy of ECT and mirtazepine in patients with non-psychotic depression. In patients with psychotic depression there was also no statistical significant difference in the degree of the improvement after treatment with mirtazepine/olanzapine or ECT.

Słowa kluczowe: duże, nawrotowe, depresje lekooporne, mirtazapina, olanzapina, elektrowstrząsy

Key words: treatment resistant, recurrent major depressive disorder, mirtazapine, olanzapine, ECT

WSTĘP

Okolo 29-46% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi jest opornych na terapię lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) (Papakostas i wsp., 2005; Keks i wsp., 2007; Malhi i wsp., 2000; Cowen, 2007). Często opornością na leczenie cechują się depresje ciężkie – psychotyczne, które stanowią okolo 25% dużych depresji (Schatzberg i wsp., 2005).

EW uchodzą za najskuteczniejszą formę terapii u chorych z lekooporną depresją (Cowen, 2007; Maixner i wsp., 2008; A Task Force Report, 2001). Szczególną efektywnością terapeutyczną cechują się EW w leczeniu pacjentów z depresją psychotyczną, gdzie przewyższają skutecznością farmakoterapię, która zazwyczaj polega na łącznym stosowaniu leku przeciwdepresyjnego z lekiem przeciwpsychotycznym (LPP) (Schatzberg i wsp., 2005; A Task Force Report, 2001; Hese i wsp., 2002; Greenberg i wsp., 2005).

W przeprowadzonych badaniach w leczeniu lekoopornej depresji zastosowano mirtazapinę. Natomiast pacjenci z depresją psychotyczną otrzymywali leczenie skojarzone mirtazapiną i olanzapiną (Keltner i wsp., 2005).

BADANI PACJENCI I METODA

Badaniami objęci byli pacjenci po 18 r.ż., bez zakreślenia górnej granicy wieku, hospitalizowani w Oddziale Klinicznym Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, z rozpoznaniem lekoopornej nawrotowej, dużej depresji psychotycznej i niepsychotycznej. Okres badań – 6 tygodni.

Ogółem w badaniu wzięło udział 32 pacjentów; 31 kobiet i 1 mężczyzna; średnia wieku: 54,2 lata. Warunkiem udziału w badaniach była świadoma zgoda pacjenta. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dla potrzeb niniejszej pracy przyjęto definicję lekooporności Helmchena (1991).

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy:

I grupa – pacjenci z depresją niepsychotyczną leżeni mirtazapiną (12 osób) oraz EW (4 osoby),

II grupa – pacjenci z depresją psychotyczną leżeni mirtazapiną i olanzapiną (8 osób) oraz EW (8 osób).

Nie stosowano losowego doboru do grupy poddanej terapii lekami lub EW. Warunkiem leczenia EW była zgoda pacjenta (*informed consent*), przy zastosowaniu kwestionariusza Luderera w adaptacji Zysa (Scott, 2007).

Kryteria włączające:

1. wiek powyżej 18 r.ż,
2. epizod dużej nawrotowej depresji ciężkiej według kryteriów DSM-IV – 18 punktów i powyżej w 17-itemowej skali depresji Hamiltona (HDRS),
3. umiarkowany z tendencjami samobójczymi – 13-17 punktów w HDRS,
4. spełnione kryteria lekooporności.

Kryteria wyłączone: stosowane w dwóch ostatnich tygodniach stabilizatory nastroju (lit, karbamazepina, walproinian, lamotrygina), uzależnienie od środków psychoaktywnych, choroby somatyczne, mogące stanowić przeciwwskazanie do stosowania EW, stosowanie mirtazapiny i olanzapiny w obecnym epizodzie depresji.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach byli poddani rutynowym badaniom laboratoryjnym oraz EKG przed leczeniem, w odstępach tygodniowych i po zakończeniu badania. Pacjenci, u których zastosowano EW, dodatkowo poddani byli przed rozpoczęciem zabiegów elektrowstrząsowych następującym procedurom: badaniu przez internistę i neurologa, kwalifikacji anestezjologicznej, badaniu dna oka oraz dominacji hemisferycznej, EEG.

Wszyscy pacjenci byli oceniani skalą HDRS. Oceny dokonano przed leczeniem oraz w odstępach tygodniowych w trakcie leczenia i po zakończeniu badań. W trakcie leczenia monitorowano również objawy nie-

pożądane (ON) po stosowanych metodach leczenia. Do oceny objawów pozapiramidowych po leczeniu olanzapiną stosowano Skalę Simpsona-Angusa (Simpson-Angus Scale-SAS). Ocena funkcji poznawczych pacjentów poddanych terapii EW badano przy pomocy Mini Mental State Examination (MMSE), przed rozpoczęciem leczenia, następnie w odstępach tygodniowych, w drugiej dobie po każdym zabiegu EW.

Mirtazapinę podawano przez dwa pierwsze dni po 15 mg, a od trzeciego dnia 30 mg na dobę, przez 6 tygodni. Olanzapinę stosowano przez dwa pierwsze dni 5 mg dobowo, a następnie dawkę zwiększano stopniowo do dawki optymalnej nie przekraczając 20 mg pro die.

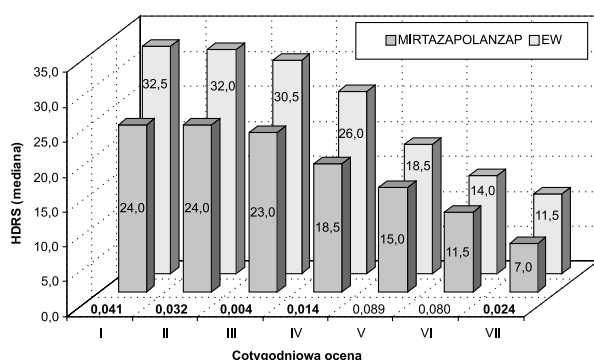
W razie niepokoju, lęku i zaburzeń snu stosowano doraźnie lorazepam do 3 mg na dobę.

Metoda stosowania EW

Pacjenci wytypowani do EW nie otrzymywali żadnych leków na 24 godziny przed zabiegiem, przed zabiegiem byli na czczo, stosowano dwustronne, skroniowe ułożenie elektrod stymulujących. EW wykonywano ze wstępnym natlenieniem, premedykacją atropinową (0,5 mg i.v.), w znieczuleniu ogólnym poprzez podanie dożylnie tiopentalu (3-5 mg/kg m.c.) z zastosowaniem środka zwiotczającego (skoliny 0,5mg – 1mg/kg m.c.).

EW wyzwalano przy użyciu aparatu Mecta typu Spectrum 5000Q po indywidualnym dostosowaniu ładunku prądu. Stosowano wyłącznie szpilkowe bodźce stymulujące o szerokości 0,5 ms do 1ms. Pozostałe cechy bodźców mieściły się w granicach: częstotliwość 60-90 Hz, czas trwania stymulacji 2-6 s, natężenie prądu stałe 0,8 A, ładunek 240-1152 mC, przy stałym monitorowaniu EEG, EKG, ciśnienia tętniczego i danych pulsoksymetrycznych. EW stosowano metodą wstępnie ustalonych dawek, dostosowanych do płci i wieku pacjentów.

Rycina 1. Wyniki testu Manna-Whitneya w ocenie różnic nasilenia depresji za pomocą skali HDRS między podgrupami leczonymi mirtazapiną/olanzapiną i elektrowstrząsami w grupie depresji psychiatrycznych



EW aplikowano dwa razy w tygodniu w odstępach co najmniej trzydniowych, a łączna liczba zabiegów zależała od stopnia uzyskanej poprawy stanu psychicznego i nie przekraczała 12 zabiegów.

Po zakończeniu serii terapeutycznej EW u pacjenta stosowano farmakoterapię indywidualnie dobranym lekiem przeciwdepresyjnym w przypadku depresji niepsychotycznej, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem depresji psychotycznej kontynuowano leczenie dobranym lekiem przeciwdepresyjnym (LPD) i przeciwpsychotycznym (LPP).

Metody statystyczne

Nasilenie depresji określano za pomocą HDRS, uzyskując wyniki wyrażone w skali porządkowej. Z tego względu analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą nieparametrycznych testów Manna-Witneya (porównanie między badanymi podgrupami – mirtazapina i EW) oraz Friedmana (ocena istotności zmian stanu zdrowia w kolejnych tygodniach obserwacji).

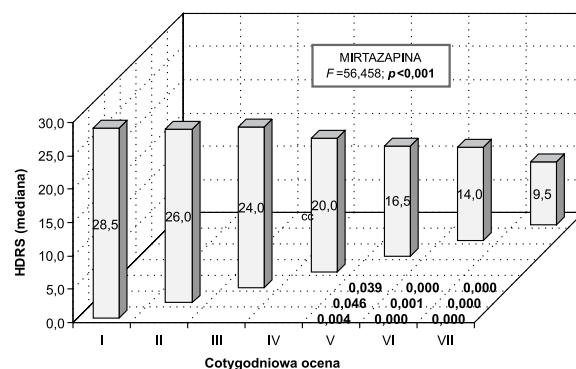
Wyniki

U dwóch pacjentów biorących udział w badaniu nasilenie depresji oceniane skalą Hamiltona wyniosło 17 i 15 pkt, czyli odpowiadało depresji o nasileniu umiarkowanym. U trzydziestu pacjentów rozpoznano depresję ciężką (średnia w skali HDRS – 30,5 pkt).

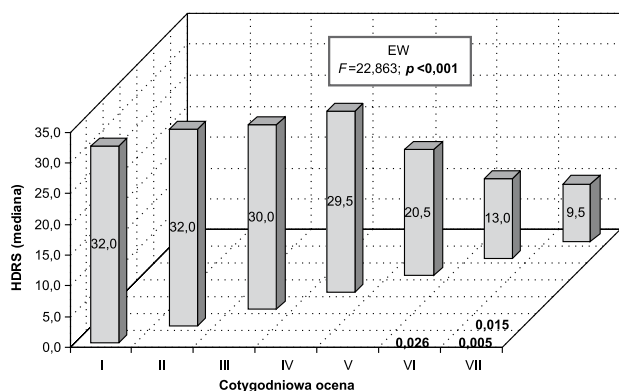
W grupie I (depresje niepsychotyczne) stopień poprawy u pacjentów leczonych EW lub mirtazapiną, oceniany po 6 tygodniach redukcją punktów w skalach HDRS, wyniósł dla leczonych mirtazapiną 66,7%, a po EW – 70,3% – różnica nieistotna statystycznie (ryc. 2. i ryc. 3.).

W grupie II (depresje psychotyczne) stopień poprawy u pacjentów leczonych EW lub mirtazapiną i olanzapiną, oceniany po 6 tygodniach redukcją punktów w skali HDRS, dla podgrupy mirtazapina/

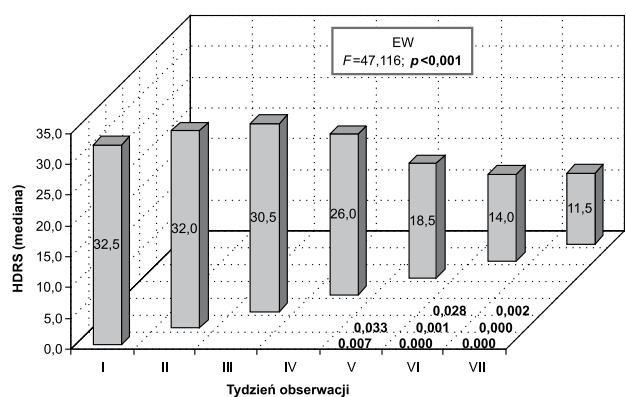
Rycina 2. Wyniki testu Friedmana w ocenie istotności zmian w nasileniu depresji w kolejnych tygodniach obserwacji za pomocą skali HDRS w grupie depresji niepsychotycznych leczonych mirtazapiną



Rycina 3. Wyniki testu Friedmana w ocenie istotności zmian w nasileniu depresji w kolejnych tygodniach obserwacji za pomocą skali HDRS w grupie depresji niepsychotycznych leczonych elektrowstrząsami



Rycina 5. Wyniki testu Friedmana w ocenie istotności zmian w nasileniu depresji w kolejnych tygodniach obserwacji za pomocą skali HDRS w grupie depresji psychotycznych leczonych elektrowstrząsami



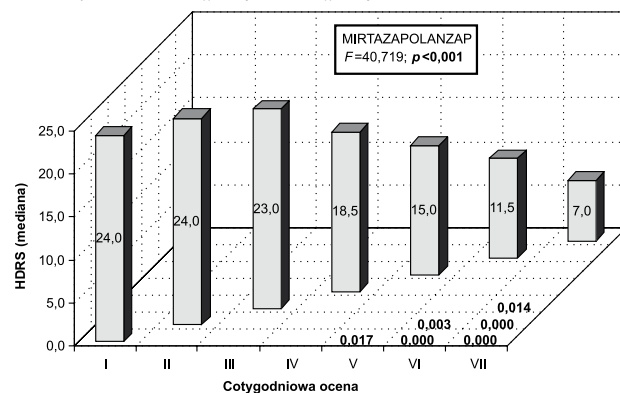
olanzapina (ryc. 4.) wyniósł 70,8%, a po EW – 64,6% – różnica nieistotna statystycznie (ryc. 5.).

Należy zaznaczyć, że u pacjentów z depresją psychotyczną leczonych EW wyjściowe nasilenie depresji, oceniane skalą HDRS, wynosiło 32,5 punktów i było istotnie wyższe ($p=0,04$), niż u leczonych mirtazapiną/olanzapiną – 24,0 punktów (ryc. 1.).

Objawy niepożądane (ON), stwierdzone w trakcie stosowania mirtazapiny: nadmierna senność – 6 osób, przyrost masy ciała w granicach od 1-2 kg u 3 pacjentów. ON u leczonych mirtazapiną łącznie z olanzapiną: nadmierna senność u 3, suchość śluzówek – 2, przyrost masy ciała 1-2 kg u 2 pacjentów. Nie stwierdzono objawów pozapiramidowych.

ON po EW: bóle głowy – 3, zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE po zakończeniu serii EW u 3 pacjentów (liczba punktów w granicach 26-24).

Rycina 4. Wyniki testu Friedmana w ocenie istotności zmian w nasileniu depresji w kolejnych tygodniach obserwacji za pomocą skali HDRS w grupie depresji psychotycznych leczonych mirtazapiną/olanzapiną



OMÓWIENIE WYNIKÓW

U wszystkich pacjentów osiągnięto wyraźną poprawę kliniczną. Pewnym zaskoczeniem jest zbliżona efektywność farmakoterapii i EW u pacjentów obu badanych grup. Z piśmiennictwa wynika, że zarówno u chorych z depresją lekooporną niepsychotyczną jak i psychotyczną, EW cechują się wyższą skutecznością leczniczą niż farmakoterapia (Malhi i wsp., 2000; Cowen, 2007; Schatzberg i wsp., 2005; Maixner i wsp., 2008; Greenberg i wsp., 2005). W interpretacji tego faktu należy wziąć pod uwagę następujące okoliczności. Dobór pacjentów do obu badanych grup nie był losowy. Być może chorzy godzący się na elektrowstrząsy stanowili grupę bardziej oporną na leczenie niż ci, którzy takiej zgody nie wyrazili? Należy zauważyć, że wyjściowe nasilenie depresji oceniane skalą HDRS, było istotnie wyższe u chorych z depresją psychotyczną, którzy wyrazili zgodę na leczenie EW. Trzeba również zwrócić uwagę, iż nie opracowano dotąd całkowicie pewnych kryteriów skuteczności stymulacji elektrycznej (Scott, 2007; Hese i wsp., 2007). Nie można wykluczyć, iż stosowanie wyższych parametrów bodźca stymulującego lub dłuższych serii EW mogłoby istotnie zwiększyć ich efektywność terapeutyczną. Z drugiej strony nie można apriorycznie zakładać mniejszej skuteczności leczniczej każdego nowego leku w porównaniu do EW.

WNIOSKI

1. Nie stwierdzono istotnych różnic w stopniu redukcji nasilenia objawów depresji u pacjentów z niepsychotyczną depresją lekooporną leczonych mirtazapiną w porównaniu z EW.
2. Pacjenci z depresją psychotyczną w terapii skojarzonej mirtazapiną i olanzapiną również nie różnili

się istotnie w stopniu osiągniętej poprawy w porównaniu z EW.

3. Powyższe rezultaty muszą być interpretowane ostrożnie ze względu na zbyt małą liczebność leczonych, jak i niecelowy dobór badanych.

PIŚMIENNICTWO

1. A Task Force Report of the American Psychiatric Association. The Practice of Electroconvulsive Therapy. Sec Edition Washington DC 2001, APA.
2. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4-th ed. Oxford University Press, 2002.
3. Cowen PJ. Pharmacological management of treatment resistant depression. Adv Psychiatr Treat 2007; 13: 298-304.
4. Greenberg RM, Kellner CH. Electroconvulsive therapy; a selected review. Am J Geriatric Psychiatry; 2005, 4: 268-294.
5. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: Problems in Psychiatry in General Practice, Gaspar M, Hielholz M (red), Lewiston, NY, Hogrefe a. Huber 1991: 97-106.
6. Hese RT, Gruszczyński W, Szwed A, Kielc M, Zalitacz M. Porównanie wyniku terapeutycznego u pacjentów z lekooporną, psychotyczną depresją, wybranymi lekami przeciwdepresyjnymi lub elektrowstrząsami jednostronnymi. Psychiatr Pol 2002; (6 suppl): 124-130.
7. Hese RT, Zyss T. Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. Wrocław, Urban&Partner, 2007.
8. Keks NA, Burrows GD, Copolov DL et al. Beyond the evidence: is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression. Med J Aust 2007; 186: 142-144.
9. Keltner NL, Folks DG. Psychotropic Drugs. 4-th ed. Elsevier Mosby, 2005.
10. Maixner D, Taylor MA. The efficacy and safety of electroconvulsive therapy. In Tyrer P, Silk KR (ed.): Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry, Cambridge University Press 2008; 57-72.
11. Malhi GS et al. Clinical practice recommendations for depression. Acta Psychiatr Scand 2000; 119: 8-26.
12. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2007; 68: 826-31.
13. Schatzberg AF, Cole JO, De Batista C. Manual of Clinical Psychopharmacology, 5 –th ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, Inc, 2005.
14. Scott AI. Monitoring electroconvulsive therapy by electroencephalogram: an update for ECT practitioners. Adv in Psychiatric Treatment 2007; 13: 298-304.

Adres korespondencyjny:

Klinika Psychiatrii ŚUM

ul. Pyskowicka 49

42-600 Tarnowskie Góry

tel. 032 285 43 58, fax 032 285 43 58

e-mail: jaroslaw.sobis@poczta.onet.pl
