

*Stanisław Pużyński, Łukasz Święcicki, Iwona Koszewska,
Antoni Kalinowski, Sławomir Fornal, Dorota Grądzka,
Dorota Bzinkowska, Magdalena Namysłowska*

Skojarzone leczenie depresji lekami przeciwdepresyjnymi i pindololem – otwarte badanie skuteczności 14 dniowej terapii

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Streszczenie

Badanie skuteczności skojarzonej terapii lekiem przeciwdepresyjnym i pindololem przeprowadzono u 24 chorych (analizowano 25 kuracji) z dużą depresją, w tym 14 osób z depresją oporną na leki. Wyniki wskazują, że dodanie pindololu do leku przeciwdepresyjnego powoduje po 14 dniach istotne zmniejszenie liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w badaniu wstępnym. Dodanie pindololu w większym stopniu wpływa na skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych niż leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, jednak liczebność badanych grup była niewielka co mogło mieć wpływ na uzyskany wynik. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane, u jednej osoby obserwowano zmianę fazy depresyjnej na hipomaniakalną.

Summary

Twenty-four depressive patients (25 treatment modalities) were evaluated to estimate an effectiveness of combining treatment with antidepressant and pindolol. That group included also 14 treatment-resistant patients. As the results had indicated pindolol augmentation significantly reduced total scores in Hamilton Depression Rating Scale vs. baseline. That effect was not seen after 7 day of treatment. Pindolol augmentation was more effective when used with tricyclics than with serotonin selective reuptake inhibitors, but small number of patients may have an influence of that result. Combined treatment had good tolerability, although phase change from depression to mania was observed as well.

Wprowadzenie

Pierwsze doniesienie dotyczące korzystnego wpływu skojarzonej kuracji pindololem i lekiem przeciwdepresyjnym opublikowano w roku 1994 (1). Autorzy stwierdzili większą skuteczność oraz szybsze działanie kuracji skojarzonej w grupie 14 chorych z dużą depresją (w tym siedmiu z depresją lekooporną). Od tamtej pory opublikowano wyniki szeregu badań otwartych i kilku badań kontrolowanych. Pełny przegląd tych badań zamieszczono w pracy przeglądowej (6). Najczęściej badano skuteczność leczenia skojarzonego pindololem i lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT). Tylko w jednym badaniu kontrolowanym uwzględniono inne niż

SI-5HT leki przeciwdepresyjne (5). Wyniki wspomnianych badań nie były jednoznaczne, choć najczęściej obserwowano, że dodanie pindololu do kuracji lekiem przeciwdepresyjnym (z grupy SI-5HT) skraca czas do początku działania przeciwdepresyjnego i zwiększa skuteczność tego działania. Uważa się, że mechanizm działania kuracji skojarzonej jest związany z wpływem pindololu na autoreceptor serotonergiczny 5-HT_{1A} (6).

Cel badania

Celem przedstawianych badań (badania otwarte, niekontrolowane) była ocena skuteczności skojarzonej kuracji pindololem i lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do różnych grup (SI-5HT; TLPD; i inne leki o złożonych mechanizmach działania) u chorych z depresją, u których dotychczas stosowane leczenie nie przyniosło poprawy.

Badani chorzy

Do udziału w badaniu kwalifikowano chorych z depresją (w przebiegu zaburzeń afektywnych) leczonych w Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, u których dotychczas stosowane leczenie przeciwdepresyjne, trwające co najmniej 6 tygodni, nie przyniosło istotnej poprawy. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu i przebiegu badania oraz wyrazili pisemną zgodę na udział. Zgodę na prowadzenie badania wydała Komisja Bioetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Dotychczas w badaniu wzięło udział 26 osób. Udział w ocenie zakończyły 24 osoby (oceniało 25 kuracji, ponieważ jedna chora była badana dwukrotnie, raz podczas kuracji lekiem z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i po raz drugi po upływie kilku miesięcy, podczas kuracji wenlafaksyną). W badanej grupie było 17 kobiet i 7 mężczyzn, średni wiek badanych wynosił $52,0 \pm 11,4$ lat. U jednej osoby badanie nie zostało jeszcze zakończone, jedna osoba wycofała zgodę na badanie już po zakwalifikowaniu. U dziesięciu badanych rozpoznawano zaburzenie afektywne dwubiegunowe (obecnie epizod depresyjny), u 7 pierwszy (pojedynczy) epizod dużej depresji, u pozostałych ośmiu zaburzenie depresyjne nawracające. Charakterystykę demograficzną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Jak wynika z tabeli 1 w badanej grupie była duża liczba chorych z depresją lekooporną, co niewątpliwie miało wpływ na uzyskane wyniki. Badane osoby chorowały najczęściej od wielu lat.

U osób zakwalifikowanych do udziału w badaniu kontynuowano dotychczasowe leczenie i dodatkowo podawano pindolol (preparat Visken) w dawce 7,5 mg na dobę. W tabeli 2 zamieszczono wykaz leków przeciwdepresyjnych stosowanych podczas badania.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy

Cecha	
Płeć: kobiety	17
mężczyźni	7
Średni wiek (lata)	52,0 ± 11,4
Średni czas trwania choroby afektywnej (lata)	9,3 ± 7,6
Średni czas trwania depresji do rozpoczęcia badania (miesiące)	12 ± 11,6
Rozpoznanie: ChAD	10
ChAJ	8
Pojedynczy epizod depresji	7
Lekooporność podczas badanego epizodu	14
w tym: u leczonych TLPD	9
u leczonych SI-5HT	5

Tabela 2. Leki przeciwdepresyjne stosowane podczas badania

Lek przeciwdepresyjny (grupa leków)	Liczba osób
Leki o złożonych mechanizmach działania (TLPD oraz maprotylina i wenlafaksyna):	15
klomipramina	5
dezypramina	5
dibenzepina	2
maprotylina	1
wenlafaksyna	2
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksamina, sertralina, paroksetyna, fluoksetyna)	10

Obserwacje prowadzono przez dwa tygodnie. Ocenę stanu psychicznego prowadzono w dniu kwalifikacji, po pierwszym tygodniu badania oraz po jego zakończeniu. Do oceny nasilenia depresji stosowano Skalę Oceny Depresji Hamiltona w wersji 21 itemowej (HAMD) i skalę Clinical Global Impression (CGI) nasilenia choroby oraz CGI poprawa stanu psychicznego. Odnotowano także występujące wydarzenia niepożądane. Ocenę stanu psychicznego przeprowadzał lekarz prowadzący danego chorego.

Analiza danych

Wyniki w skalach oceny depresji uzyskane przed leczeniem porównywano z wynikami po dwóch tygodniach kuracji. Do analizy statystycznej stosowano test t-studenta lub w razie potrzeby nieparametryczny test Manna-Whitney'a. W celu zobrazowania dynamiki zmian uwzględniano dodatkowo wyniki uzyskane po pierwszym tygodniu leczenia.

Wyniki

W tabeli 3 przedstawiono średnie wyniki w HAMD uzyskane przez wszystkich badanych przed dołączeniem pindololu, po 7 i 14 dniach leczenia.

Tabela 3. Średnie wyniki w HAMD i CGI nasilenia choroby uzyskane przed rozpoczęciem kuracji skojarzonej, po 7 i 14 dniach leczenia (wszystkie leki)

	Dzień „0” (n=25)	Dzień 7 (n=25)	Dzień 14 (n=25)	Analiza statystyczna
Liczba punktów w HAMD	19,4 ± 5,9* +	15,7 ± 7,2*	13,2 ± 8,2* +	*ns (p=0,054) + p=0,015
Wynik w skali CGI nasilenia choroby	4,3 ± 0,9*	4,0 ± 1,2*	3,8 ± 1,3*	*ns (p=0,5; p=01)

*+ Test t studenta; w przypadku różnic w skali CGI test Manna-Whitney'a

Jak wynika z tabeli 3 różnica liczby punktów w HAMD pomiędzy 0 i 14 dniem kuracji skojarzonej była w obu przypadkach znamieną statystycznie. Różnica pomiędzy 0 a 7 dniem leczenia była bliska znamienności statystycznej (p=0,054). Średnie wyniki w skali CGI nasilenia choroby malały podczas trwania badania, ale uzyskane różnice nie były znamienne statystycznie.

Redukcję liczby punktów w HAMD wynoszącą co najmniej 25% uzyskano po 7 dniach u 6 chorych, a po 14 dniach u 12 badanych. Po 14 dniach kuracji skojarzonej w 8 z 25 ocenianych kuracji redukcja wstępnego wyniku w HAMD wyniosła co najmniej 50%. W skali CGI poprawy stanu psychicznego wyraźną poprawę obserwowano u 7 badanych. U jednej osoby w 14 dniu kuracji skojarzonej stwierdzono zmianę fazy na hipomaniakalną, co oceniono jako pogorszenie stanu psychicznego. U pacjentki tej wynik badania wstępnego w HAMD wynosił 8 punktów, jednak chora zgłaszała w tym okresie złe samopoczucie, a jej wypisanie z oddziału nie było możliwe.

Analizowano także wyniki uzyskane w grupie chorych przyjmujących lek o działaniu serotonergicznym (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) oraz przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), maprotylinę lub wenlafaksynę. Wyniki tego porównania przedstawiono w tabeli 4.

Jak wynika z tabeli 4 istotna statystycznie różnica występowała jedynie między średnim wynikiem w HAMD uzyskanym w dniu rozpoczęcia badania a wynikiem uzyskanym w dniu jego zakończenia i tylko w grupie przyjmujących leki o złożonym mechanizmie działania (TLPD, maprotylina i wenlafaksyna). W grupie osób przyjmujących SI-5HT średnie wyniki w stosowanych skalach ocen malały podczas trwania badania (w przypadku HAMD różnica jest dość wyraźna), ale różnice nie były znamienne statystycznie.

Tabela 4. Wpływ kuracji skojarzonej w zależności od grupy stosowanych leków przeciwdepresyjnych

Ocena stanu psychicznego	CGI dzień „0”	CGI dzień 14	HAMD dzień „0”	HAMD dzień 7	HAMD dzień 14	Analiza statystyczna
TLPD maprotylina, wenlafaksyna n=15	4,1±1,0*	3,8±1,5*	19,6±5,7*+	15,2±7,9*	13,0±8,7+	*ns +p=0,02
SI-5HT n=10	4,6±0,97*	3,8±1,4*	19,1±6,5*	16,4±6,4*	13,4±7,7*	*ns

+ Test t-studenta; różnica istotna statystycznie

Tolerancja kuracji skojarzonej była dobra. Tylko u jednego z badanych odnotowano klinicznie istotne spadki ciśnienia tętniczego krwi. Pacjent otrzymywał sertralinę, pindolol, chlorprotiksen (100 mg/d) i klorazepat (20 mg/d). U jednej chorej podczas kuracji skojarzonej wystąpiła zmiana fazy z depresyjnej na hipomaniakalną. Pacjentka otrzymywała dezypraminę, pindolol i estazolam. Wydarzenie to prawdopodobnie miało związek z prowadzonym leczeniem.

Dalszy przebieg leczenia

Kurację skojarzoną kontynuowano u 11 osób, u których podczas leczenia uzyskano istotną poprawę. W tej grupie kurację zmieniono po upływie kolejnych dni (od 17 do 40) u 6 osób z powodu braku dalszej poprawy. Zmieniono lek przeciwdepresyjny oraz odstawiano pindolol. U jednego pacjenta odstawiono zarówno lek przeciwdepresyjny jak i pindolol po upływie 37 dni z powodu całkowitego ustąpienia objawów. Cztery osoby zostały wypisane z zaleceniem kontynuowania leczenia skojarzonego, a dalszy przebieg leczenia tych pacjentów nie jest znany. U pozostałych 13 osób leczenie skojarzone zakończono po 14 dniach z powodu braku wystarczającej poprawy.

Omówienie wyników

Stwierdzona większa skuteczność terapii skojarzonej lekiem przeciwdepresyjnym i pindololem jest zgodna z wynikami większości opublikowanych badań (2, 3, 4, 7). Wydaje się, że taka kuracja powinna trwać co najmniej 14 dni, ponieważ u większości chorych korzystny efekt kojarzenia leków nie ujawnia się po upływie 7 dni. W pojedynczych przypadkach zaobserwowano także, że odstawienie pindololu po upływie 14 dni prowadzi do pogorszenia stanu psychicznego. Wyniki badania wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego jest nieco większa w przypadku stosowania leków o złożonych mechanizmach działania (wpływ na NA i 5HT – TLPD, maprotylina, wenlafaksyna) niż leków z grupy SI-5HT. Przy interpretacji tych wyników należy uwzględnić czynniki, które mogły mieć wpływ na rezultat badań. Po pierwsze, obie badane grupy były niewielkie, co zmniejsza wartość analizy statystycznej. Po drugie, wśród stosowanych TLPD znalazły się leki o dużym potencjale działania serotonergicznego

(klomipramina). Z drugiej jednak strony godny uwagi jest fakt, iż w grupie pięciu osób, które były leczone dezypraminą (a więc lekiem o działaniu głównie noradrenergicznym) dobrą poprawę stanu psychicznego obserwowano aż u trzech osób, u jednej chorej nastąpiła zmiana fazy z depresyjnej na hipomaniakalną, a tylko u jednej leczenie nie przyniosło wyraźnej poprawy. U jednego chorego leczonego maprotyliną nie obserwowano poprawy stanu psychicznego. Tymczasem w grupie leczonych klomipraminą (identycznej liczebnie jak grupa poprzednia) wyraźną poprawę stanu psychicznego uzyskano tylko u jednej osoby. Wyniki wcześniej opublikowanych prac nie pozwalają na skomentowanie tej obserwacji, ponieważ dotychczas nie stosowano kuracji skojarzonych pindololem i lekami o działaniu noradrenergicznym. W świetle postulowanych mechanizmów działania pindololu uzyskane wyniki mogą wskazywać na znaczenie współdziałania mechanizmów noradrenergicznych i serotoninergetycznych dla terapeutycznego efektu leków przeciwdepresyjnych.

Wnioski

1. Dołączenie pindololu do kuracji lekiem przeciwdepresyjnym zwiększa istotnie skuteczność leczenia, dotyczy to także chorych z depresją oporną na leczenie.
2. Skuteczność kuracji skojarzonej jest nieco lepsza u chorych przyjmujących leki o złożonych mechanizmach działania (wpływ na NA i 5HT) niż u przyjmujących SI-5HT.
3. Tolerancja kuracji skojarzonej jest dobra, choć należy się liczyć z możliwością zmiany fazy depresyjnej na hipomaniakalną i/lub spadkiem ciśnienia tętniczego krwi.

Piśmiennictwo

1. Artigas F., Perez V., Alvarez E.: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiat.* 1994, 51, 248–251
2. Maes M., Libbrecht I., van Hunsel F., Campens D., Meltzer H.Y.: Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19, 177–182
3. Maes M., Vanoolaeghe E., Desnyder R.: Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J. Affect Disord.* 1996, 41, 201–210
4. Perez V., Gilaberte I., Faries D., Alvarez E., Artigas F.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997, 349, 1594–1597
5. Perez V., Soler J., Puigdemont D., Alvarez E., Artigas F.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiat.* 1999, 56, 375–379
6. Świącicki Ł.: Znaczenie pindololu w leczeniu skojarzonym depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2000, 1, 49–57
7. Tome M.B., Cloninger C.R., Watson J.P., Isaac M.T.: Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: personality variables and response to paroxetine and pindolol. *J. Affect Disord.* 1997, 44, 101–109