

Stanisław Pużyński, Sławomir Fornal

Szybkość działania leków przeciwdepresyjnych – problemy metodologii badań

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W pracy po omówieniu współczesnego stanu badań szybkości działania leków przeciwdepresyjnych, który wskazuje na pilną potrzebę kontynuowania takich badań, omówiono najważniejsze problemy metodologiczne oceny szybkiego efektu terapeutycznego oraz kryteria działania przeciwdepresyjnego.

1. Potrzeba leków przeciwdepresyjnych działających szybko

Depresja, w związku z dużym zagrożeniem życia, należy do tej kategorii zaburzeń psychicznych, w których szybkość udzielenia efektywnej pomocy często decyduje o przyszłości chorego. Ta specyficzna cecha zaburzeń depresyjnych wyjaśnia dlaczego od zarania współczesnej psychofarmakologii i psychofarmakoterapii klinicyści oczekują na leki przeciwdepresyjne nie tylko skuteczne i bezpieczne, ale również działające szybko tzn. takie, których stosowanie przynosiłoby istotny efekt terapeutyczny już w pierwszych dniach kuracji. Za taki istotny wynik leczenia należy uznać wydatne zmniejszenie intensywności istotnych z punktu widzenia klinicznego objawów i cech zespołu depresyjnego, takich jak przygnębienie, pesymistyczne oceny, zaburzenia snu, zahamowanie psychoruchowe, lęk i niepokój, a jednocześnie poprawę ogólnej aktywności złożonej i przywrócenie chęci do życia.

Leki wywierające zharmonizowany, jednoczesny wpływ na wymienione najważniejsze przejawy depresji cieszą się zwykle dużym uznaniem klinicystów. Do takich leków należą m.in. podstawowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne takie jak imipramina, amitryptylina, klomipramina. Poważnym mankamentem tej grupy leków jest odroczone działanie terapeutyczne, którego przejawy pojawiają się dopiero po co najmniej 2 tygodniach stosowania właściwych dawek. Chociaż niektórzy autorzy wczesny (szybki) efekt terapeutyczny, który pojawia się u części leczonych, wiążą głównie lub w znacznym stopniu z efektem placebo i innymi czynnikami niespecyficznymi (Pribe i Broker, 1997, Quitkin i wsp. 1993, 1996), dysponujemy danymi, które wskazują, że taka reakcja chorych może mieć znaczenie prognostyczne. W świetle badań Stassena i wsp. (1996, 1997) redukcja o 20% wyjściowej liczby punktów

w Skali Depresji Hamiltona zapowiada u 70% takich chorych dobry końcowy efekt terapeutyczny (ustąpienie depresji lub znaczna poprawa).

Szybki efekt terapeutyczny w depresji (podobnie jak w innych schorzeniach) może przyczynić się do lepszej współpracy pomiędzy lekarzem i pacjentem (*compliance*) oraz do zmniejszenia liczby przedwcześnie przerwanych kuracji, co również rzutuje na koszty leczenia.

Dostępność szybko działających leków przeciwdopresyjnych poza wymienionymi i oczywistymi dla klinicystów przesłankami ma również wymierny efekt ekonomiczny, związany z możliwością zmniejszenia kosztów bezpośrednich związanych z chorobą (koszty leku, koszty świadczeń opieki zdrowotnej) jak również kosztów pośrednich.

2. Szybkość działania leków przeciwdopresyjnych

Wieloletnie doświadczenia kliniczne wskazują, że klasyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdopresyjne, takie jak imipramina, amitryptylina, klomipramina i niemal wszystkie pozostałe z tej grupy ujawniają istotne działanie lecznicze (istotne z punktu widzenia klinicznego) dopiero po kilkunastu dniach stosowania (ok. 14 dnia leczenia), przy czym u części chorych dopiero 3–4-tygodniowa kuracja wiąże się z istotną poprawą stanu zdrowia. Pogląd ten znajduje odbicie w podstawowych podręcznikach psychofarmakologii i psychofarmakoterapii, których autorzy podkreślają niezbędność pojawienia się zmian wrażliwości miejsc receptorowych w następstwie ekspozycji na zwiększoną ilość takich substancji neuroprzekaznikowych jak NA i 5HT (proces adaptacji receptorów) dla pojawienia się efektu przeciwdopresyjnego. Wyodrębniana w latach 70-tych podgrupa tzw. tachytymoleptyków (m.in. dezypramina, nortryptylina) w istocie nie wykazuje szybszego wpływu terapeutycznego w porównaniu z pozostałymi TLPD.

Szereg danych wskazuje, że również nowe i najnowsze leki przeciwdopresyjne (w szczególności selektywne inhibitory wychwytu serotoniny) nie wywierają szybszego efektu leczniczego w porównaniu z lekami klasycznymi, niektóre wymagają nawet dłuższego stosowania.

Sprawa szybkości działania leków przeciwdopresyjnych i długości okresu niezbędnego do pojawienia się istotnej poprawy stanu klinicznego pozostaje jednak wciąż nierozstrzygnięta, jest źródłem sporów i przeciwstawnych poglądów. W piśmiennictwie znaleźć można prace, których autorzy dowodzą, że niektóre leki przeciwdopresyjne działają szybko (ang.: *fast acting, early improvement, rapid onset of improvement*), co jest chętnie podnoszone (niekiedy nadużywane) do celów marketingowych przez producentów. Wśród leków „szybko” lub „szybciej” działających jest wymieniana dezipramina, maprotylina, amoksapina, doksepina, nomifenzyna (wycofana z użytku), mianseryna, z nowych: moklobemid, minapryna, wenlafaksyna, fluoksetyna, a również alprazolam oraz salbutamol (które nie są lekami przeciwdopresyjnymi) (za

Müller i Möller, 1998). Ten długi wykaz wyraźnie wskazuje, że zaliczanie leków przeciwdepresyjnych do grupy „szybko działających” ma charakter arbitralny, bowiem nie jest zgodne z codziennym doświadczeniem klinicznym (dotyczy to większości wymienionych leków).

Z zestawienia opublikowanych badań szybkości działania leków przeciwdepresyjnych, opracowanego przez Müllera i Möllera (1998) wynika, że większość nie spełnia poprawności metodologicznej i nie dostarcza przekonujących dowodów, że określony lek przeciwdepresyjny lub grupa leków przynosi szybki efekt terapeutyczny. Najpoważniejszym zarzutem podnoszonym przez autorów jest zbyt długi odstęp czasu (jednotygodniowy) pomiędzy ocenami stanu klinicznego, co ich zdaniem wyklucza rzetelne wnioskowanie. Taki sam zarzut można odnieść do metaanaliz wyników standardowych badań klinicznych, na podstawie których niektórzy autorzy wnioskuje o szybkości pojawiania się efektu przeciwdepresyjnego. Duża liczba badanych osób, leczonych różnymi preparatami nie zwiększa szansy poprawnego wnioskowania. Zarzut ten dotyczy analiz szybkości działania leków przeciwdepresyjnych opracowanych przez Stassena i wsp. (1996, 1997, 1998), którego podstawą były standardowe badania kliniczne. Na podstawie tych analiz (*survival analysis*) autorzy dochodzą do wniosku, że opóźnione działanie leków przeciwdepresyjnych jest mitem, gdyż w istocie leki te ujawniają wpływ terapeutyczny przed 14 dniem kuracji, przy czym wczesny efekt działania jest często zapowiedzią sukcesu terapeutycznego. Na zupełnie innym stanowisku stoją Müller i Möller (1998), którzy dochodzą do wniosku, że obecnie nie dysponujemy żadnymi przekonującymi danymi by twierdzić, że określony lek lub grupa leków przeciwdepresyjnych działa szybciej niż inny (lub inne).

W opublikowanym w 1998 r. stanowisku (11) eksperci Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Medycznych wyrażają pogląd, że sprawa szybkości działania leków przeciwdepresyjnych wciąż nie jest rozstrzygnięta i brak jest danych aby określony lek przeciwdepresyjny dostępny na rynku farmaceutycznym preferować jako działający szybciej niż pozostałe. Eksperci podkreślają jednocześnie potrzebę wprowadzenia do terapii depresji takich leków.

Oczywista potrzeba dysponowania lekami przeciwdepresyjnymi działającymi szybko oraz omówione w zarysie rozbieżności w sprawie szybkości działania dostępnych leków przeciwdepresyjnych stawiają na porządku dziennym problem metodologii badania szybkości działania tej grupy środków farmaceutycznych. Warto jednocześnie zwrócić uwagę, że problem ten wcale nie jest nowy, chociaż w latach ostatnich stał się bardziej istotny a może naglący (coraz większa liczba preparatów jest promowana jako leki działające szybko i skutecznie). Derivan w 1995 r. doliczył się 240 prac angielskojęzycznych opublikowanych w latach 1969–1994, poświęconych szybkości działania omawianej w tym artykule grupy leków psychotropowych. Minione 10-lecie oprócz publikowanych wyników badań, to okres ich krytycznej analizy i pogłębionych rozważań metodologicznych, które wyraźnie wskazują na trudności badania szybkości działania leków przeciwdepresyjnych i oceny wczesnego efektu

terapeutycznego (Angst i Stassen, 1994, Derivan, 1995, Hackett, 1998, Laska, 1995, Möller i wsp. 1996, Müller i Möller, 1997, 1998, Montgomery, 1997, Niklson, 1998, Norman i Leonard, 1994).

Prace te dobitnie wskazują na potrzebę uściślenia podstawowych pojęć, które są przedmiotem zainteresowania badaczy a jednocześnie na niezbędność uściślenia metodologii badań. Wciąż pozostają aktualne pytania i kryteria przedstawione przed 15-tu laty przez Priena i wsp. (1985): 1. jakie najmniejsze zmiany stanu zdrowia leczonych mają znaczenie kliniczne? 2. jak często należy oceniać efekty działania badanego leku, 3. niezbędny jest ścisły schemat dawkowania, 4. niezbędne jest porównanie wyników stosowania leku z placebo, 5. niezbędna jest odpowiednia liczba osób uczestniczących w badaniu.

Celem tego opracowania jest zasygnalizowanie najważniejszych problemów związanych z oceną szybkości działania przeciwdepresyjnego, nie zaś ich pogłębiona analiza, bowiem niemal każdy zasługuje na oddzielne opracowanie monograficzne.

3. Czynniki wpływające na szybkość działania leków przeciwdepresyjnych

Zagadnienie to uznać należy za wciąż mało poznane i zasługujące na dalsze badania. W sprawie tej posługujemy się często hipotezami i przypuszczeniami, liczba faktów pozostaje wciąż niewystarczająca. Wyodrębnić tu można kilka grup czynników:

1. Większość klinicystów i farmakologów największe znaczenie przypisuje grupie zmiennych związanych z lekiem, mianowicie:
 - profilowi działania farmakologicznego i psychotropowego,
 - wielkości stosowanych dawek i szybkości ich zwiększenia,
 - metabolizmowi leku, szybkości jego eliminacji z ustroju i związanej z tym dostępności biologicznej.

Zbyt małe dawki (*undertreatment*) oraz szybki metabolizm i eliminacja leku często idą w parze z wolniejszym jego działaniem oraz gorszymi wynikami terapii.

Jak już wspomniano wciąż jest brak wiarygodnych danych, by przyjąć że postulowane różnorodne mechanizmy działania poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych (wpływ na wychwyty różnych monoamin, oddziaływanie na miejsca receptorowe) istotnie różnicują szybkość pojawiania się efektu terapeutycznego. Sprawa ta wciąż pozostaje nierozstrzygnięta i zasługuje na dalsze badania z zastosowaniem adekwatnych metod oceny stanu klinicznego.

2. Druga grupa czynników dotyczy osoby chorej, jej cech psychologicznych (osobowość) i biologicznych (m.in. płeć, wiek), jej stosunku do farmakoterapii, doświadczeń z terapią depresji w przeszłości oraz rodzaju (pozycji nozologicznej) zaburzeń depresyjnych, które są wskazaniem do stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Depresja typu endogennego, występująca zwłaszcza w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, uchodzi za czynnik, który koreluje z lepszym końcowym wynikiem leczenia, przy czym mniejsze znaczenie przypada tu efektowi placebo, i co za tym idzie rzadziej obserwuje się szybką zmianę samopoczucia chorych już na początku kuracji. Chorzy z zaburzeniami depresyjnymi psychogennymi co prawda gorzej reagują na leki przeciwdepresyjne (rezultaty terapii są na ogół gorsze), jednak stosunkowo częstym zjawiskiem jest szybka (choć często nietrwała) poprawa ich samopoczucia na początku leczenia, związana raczej z efektem placebo niż działaniem leku przeciwdepresyjnego w sensie ścisłym.

3. Trzecia grupa – to czynniki związane z osobą terapeuty oraz środowiskiem, w którym jest prowadzone leczenie. Pozytywne nastawienie lekarza leczącego do osoby leczonej oraz leku wydają się sprzyjać dobrym wynikom terapii (i być może szybszemu ujawnianiu się efektu przeciwdepresyjnego). Dobrym, w tym szybszym efektem terapii może sprzyjać oderwanie chorego od jego środowiska, zwłaszcza gdy wywiera ono wpływ patogeny, a więc leczenie w warunkach szpitalnych. Nie jest to jednak bynajmniej regułą.

Jak wynika z tego zwięzłego przeglądu – liczba czynników determinujących wyniki efektu przeciwdepresyjnego, w tym szybkości działania leków jest pokaźna i nader zróżnicowana. Zawężenie pola zainteresowań do jednej grupy czynników, zwłaszcza przy stosowaniu nie w pełni adekwatnych metod badania, prowadzić może do uproszczonych, a niekiedy fałszywych wniosków.

4. Czy jest możliwe uzyskanie leków przeciwdepresyjnych działających szybko?

Podstawowym problemem, który zasługuje na rozstrzygnięcie to pytanie, czy oczekiwania klinicystów są realistyczne i mogą być spełnione, mianowicie czy możliwe jest szybkie (w okresie kilku dni) uzyskanie istotnego z punktu widzenia klinicznego efektu przeciwdepresyjnego w stanach depresyjnych typu endogennego (z wyłączeniem chorych z częstymi zmianami faz oraz osób z depresją krótkotrwałą nawracającą). Zdaniem Blier i Bergeron (1997) odpowiedź na to pytanie jest twierdząca. Autor powołuje się na obserwacje kliniczne, z których wynika, że takie metody terapeutyczne, jak pozbawienie snu nocnego (*sleep deprivation*) oraz elektrowstrząsów przynoszą u części chorych szybką, niekiedy nagłą poprawę stanu klinicznego (w przypadku pozbawienia snu, co prawda, przemijającą). Również depresja związana z zastosowaniem diety pozbawionej tryptofanu u osób w stanie remisji (po przebytej depresji) ustępuje szybko (5–48 h) po przywróceniu normalnej diety. Przesłanki te można uzupełnić obserwacjami klinicznymi, które wskazują, że za pomocą niektórych substancji chemicznych można przyspieszać działanie leków przeciwdepresyjnych, m.in. za pomocą pindololu (por. praca przeglądowa Ł. Świącickiego, 2000).

Przytoczone dane mogą wskazywać, że pojawienie się zmian adaptacyjnych w receptorach neuronów noradrenergicznych i/lub serotonergicznym nie jest niezbędnym warunkiem ustąpienia depresji lub znacznej poprawy (jednak prawdopodobnie warunkuje jej trwałość).

5. Kryteria szybkiego działania leków w depresji

Problemem o charakterze ściśle metodologicznym jest definicja szybkiego (lub szybszego w porównaniu z innymi lekami) działania leku w depresji i co za tym idzie kryteriów wczesnego efektu terapeutycznego. Należy tu udzielić odpowiedzi na kilka podstawowych pytań, których część wymienia Hackett (1998) oraz Prien i wsp. (1985), mianowicie: co oznacza szybkie działanie leku, czego dotyczy (jakich objawów i cech), czy oznacza pojawienie się pierwszych zauważanych przejawów terapeutycznego działania leku czy też istotną, korzystną zmianę całości obrazu klinicznego (a więc poprawę kliniczną i jakie są jej kryteria), jakie ma ona znaczenie dla finalnego efektu terapeutycznego, jakie są kryteria i metody oceny takiego działania, czy szybkie działanie leku jest zawsze korzystne z punktu widzenia klinicznego, jeżeli nie – to wpływ na które objawy i cechy jest pożyteczny, u których chorych oraz w jakich stanach depresyjnych. Chociaż wczesne przejawy poprawy w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych często są zapowiedzią dobrego końcowego rezultatu terapeutycznego (Probe i Broker, 1997, Stassen i wsp. 1997, 1998) – nie jest to bynajmniej regułą. Zbyt wczesny wpływ „odhamowujący”, któremu nie towarzyszy poprawa nastroju i depresyjnych zaburzeń myślenia, zaburzeń snu – może okazać się wydarzeniem niekorzystnym z punktu widzenia klinicznego i sprzyjać realizacji zamiarów samobójczych. Nadmierny efekt sedatywny u chorych ze znacznym zahamowaniem psychoruchowym może pogarszać samopoczucie chorych i zwiększać poczucie ogólnej niesprawności.

Odpowiedź na wymienione pytania ma podstawowe znaczenie przy określaniu celów i metodologii badań. Warto podkreślić, że jedynie nieliczni autorzy je postawili przed rozpoczęciem badań szybkości działania leków przeciwdepresyjnych, co prowadzi do uproszczonych, niekiedy niewiarygodnych wniosków wynikających z nieadekwatnej metodologii badań i niejasnych ich celów.

Większość stosowanych kryteriów szybkości działania i oceny istotnego efektu terapeutycznego ustalono w sposób arbitralny. Liczni autorzy ograniczają się do kryterium 20% redukcji liczby punktów Skali Depresji Hamiltona jako dowodu działania leku oraz 50% redukcji – jako kryterium poprawy stanu klinicznego. Są też arbitralne propozycje obniżenia wskaźnika poniżej 20%, lub podwyższenia – do 30% redukcji wyjściowej liczby punktów Skali Hamiltona. Pomijany jest rodzaj „itemów”, których wspomniana redukcja dotyczy. Montgomery (1995, 1997) sądzi, że dobrym kryterium zmiany stanu klinicznego (a więc początku działania leku) jest zmniejszenie o 4 wyjściowej liczby punktów skali Montgomery-Asberg. Część autorów podkreśla znaczenie

oceny trwałości obserwowanych zmian, mianowicie stwierdzana redukcja liczby punktów stosowanych skal powinna utrzymywać się conajmniej przy 2 kolejnych pomiarach.

6. Rodzaj zaburzeń afektywnych i typ depresji

Autorzy najnowszych prac są na ogół zgodni, że właściwym modelem do oceny szybkości działania leków przeciwdepresyjnych są depresje występujące w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych, a więc depresja typu endogenego (z wyłączeniem krótkotrwałej depresji nawracającej oraz chorych z częstymi zmianami faz). Do badań nie należy kwalifikować chorych z depresją przewlekłą, osoby niewrażliwe na działanie leków przeciwdepresyjnych (tzw. lekoopornych). Małą wartość mają badania prowadzone u osób, których zaburzenia depresyjne wykazują dużą więź z wydarzeniami życiowymi i czynnikami środowiskowymi. Nasilenie depresji powinno być conajmniej średnie, ale nie zbyt duże, m.in. ze względu na problemy etyczne związane ze stosowaniem placebo. Obraz kliniczny depresji powinien wykazywać stabilność, duże spontaniczne zmiany nasilenia depresji lub jej obrazu klinicznego w krótkich odstępach czasu stanowią przeszkodę w kwalifikowaniu chorych do omawianego typu badań.

7. Długość badania klinicznego

Okres oceny szybkości badania leków przeciwdepresyjnych należy uzależniać od celów badania. Jeżeli tym celem jest udzielenie odpowiedzi na pytanie czy lek działa szybko – to zdaniem Montgomery (1995) wystarcza okres 2 tygodni. Autor ten proponuje wykorzystanie 2-tygodniowej procedury do skriningu potencjalnego działania przeciwdepresyjnego nowych leków przeciwdepresyjnych, co może przyczynić się do skrócenia i obniżenia kosztów badań klinicznych. Należy jednak zwrócić uwagę, że ograniczenie się wyłącznie do 2-tygodniowej obserwacji może wyeliminować z dalszych badań szereg związków wartościowych z punktu widzenia klinicznego.

Przy badaniach porównawczych leków przeciwdepresyjnych oraz przy ocenie wartości prognostycznej wczesnej reakcji na tą grupę leków – długość badania powinna być podobna jak przy standardowej ocenie (6–8 tygodni).

8. Częstość przeprowadzania ocen

Zdaniem licznych autorów węzłowym problemem przy ocenie szybkości pojawiania się efektu przeciwdepresyjnego jest częstość ocen stanu psychicznego. Przyjęte przy standardowych badaniach klinicznych 1-tygodniowe odstępy

między badaniami nie wystarczają. Pomiary takie należałoby wykonywać codziennie, co jest postulatem nierealistycznym, zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych. Niektórzy autorzy sądzą, że takim realistycznym i bliskim optymalnego, rozwiązaniem są oceny przeprowadzane dwa razy w tygodniu, a również dopuszczają możliwość ocen w większych odstępach czasu. Badania takie należałoby przeprowadzać w różnych terminach u poszczególnych chorych, zaszłaby jednak potrzeba wydatnego zwiększenia liczby badanych (do kilkuset) w celu zapewnienia wiarygodnych wyników analizy statystycznej. Takie podejście metodologiczne nie znalazło dotychczas szerszego zastosowania.

9. Metody oceny stanu klinicznego

Skale i inwentarze (standardowe)

Do najczęściej stosowanych należą te, które są szeroko używane w klinicznych standardowych badaniach leków przeciwdepresyjnych, takie jak: Skala Depresji Hamiltona, Skala Depresji Montgomery-Asberg oraz Inwentarz Samooceny Depresji Becka. Zdaniem niektórych autorów Skala Hamiltona wykazuje ograniczoną przydatność przy częstych ocenach stanu klinicznego, nie jest bowiem do tego celu przeznaczona, a ponadto duża liczba uwzględnionych objawów somatycznych może rzutować na rzetelność oceny, bowiem liczne leki przeciwdepresyjne już we wczesnych etapach stosowania mogą modyfikować ich nasilenie lub je wywoływać, w związku z działaniem niepożądanym, co może być źródłem fałszywie – pozytywnych wyników. Lepsza w tym zakresie jest bardziej związana skala Montgomery-Asberg (Montgomery, 1997).

Niektórzy autorzy (m.in. Gachoud i wsp., 1992) proponują jednoczesne stosowanie skal lub inwentarzy celowanych na określone objawy lub cechy, których pomiar jest istotny z punktu widzenia klinicznego. Są to takie narzędzia, jak:

- Skala nastroju depresyjnego Jouventa (Jouvent i wsp., 1988, Jouvent, 1989),
- Skala Abramsa-Taylora (Abrams i Taylor, 1987),
- Skala Odczuwania Przyjemności Fawcett (Fawcett i wsp., 1983),
- Skala Zahamowania (psychoruchowego) Widlocher (Widlocher, 1983).

Jako alternatywną do Inwentarza Samooceny Depresji Becka proponowana jest Skala Lęku i Depresji Zigmunda i Snaith (1983), która wykazuje dobrą korelację ze Skalą Hamiltona i Skalą Montgomery-Asberg.

Oprócz wymienionych skal i inwentarzy – większość autorów uznaje zgodnie niezbędną całościową ocenę stanu klinicznego chorych na podstawie standaryzowanego badania psychiatrycznego a również skali CGI (Clinical Global Impression opracowana w NIMH).

Inne skale oceny

Sporo dyskusji wzbudza zgodność ocen dokonywanych przez lekarza oraz samooceny chorych. Zwrócono uwagę, że w wczesnych etapach terapii lekarze

wcześniej zauważają korzystne zmiany stanu klinicznego swoich chorych niż sami pacjenci (różnice mogą sięgać od kilku do kilkunastu dni, w zależności od ciężkości stanu depresyjnego). Tak więc chociaż stosowane w klinicznej ocenie leków przeciwdepresyjnych skale i inwentarze wykazują dostateczną rzetelność i trafność (Bech, 1996), ich stosowanie nie jest wolne od wpływu czynników subiektywnych związanych z osobą leczącą i leczoną. Okoliczności te są przyczyną poszukiwania obiektywnych mierników nasilenia objawów zespołu depresyjnego. Jak dotychczas działania takie nie wykroczyły poza zakres badań eksperymentalnych, a proponowane metody nie zostały wdrożone do szerszej praktyki.

Do takich eksperymentalnych metod należą (por.: Benson, 1999, Channon i Green, 1999, Day, 1999, Deptula i Pomara, 1990, Dantchev i Willocher, 1998, Lesur i wsp., 1998, Sabbe i wsp. 1997, 1999, Stassen i wsp. 1998, Thompson, 1991):

- ocena ekspresji emocjonalnej twarzy,
- ocena ekspresji emocjonalnej głosu i tempa wypowiedzi słownych,
- ocena tempa myślenia,
- ocena koncentracji uwagi,
- ocena procesów pamięciowych,
- ocena sprawności psychoruchowej,
- ocena zahamowania ruchowego,

Wartość kliniczna pomiarów wymienionych dyspozycji i funkcji, które są często zaburzone w zespole depresyjnym, wymaga dalszych badań, nie ulega jednocześnie wątpliwości, że jest to obiecujący kierunek poszukiwań zmierzających do obiektywizacji pomiaru nasilenia depresji i wpływu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych, w tym szybkości ich działania. Zagadnienie to będzie przedmiotem oddzielnego opracowania.

Inne próby obiektywizacji oceny

Badania elektrofizjologiczne i metaboliczne stosowane niekiedy w ocenie klinicznej leków przeciwdepresyjnych, głównie w aspekcie patogenezy depresji, niekiedy do celów predykcyjnych (MHPG w moczu, transport serotoniny, test deksametazonowy i in.) jak dotychczas nie są szerzej stosowane przy ocenie szybkości działania leków przeciwdepresyjnych (do nielicznych należy praca Lestra i wsp. 1998).

10. Lek porównawczy („standard”, „komparator”) i problem placebo

Jednym z warunków poprawności metodologicznej oceny szybkości działania leków przeciwdepresyjnych jest uwzględnienie efektu placebo procedury związanej ze stosowaniem terapii. Szereg danych wskazuje, że we wczesnym etapie

leczenia zaburzeń depresyjnych „wkład efektu placebo” jest bardzo duży, i w miarę stosowania leku maleje, nigdy jednak nie zanika. Wydaje się, że omawiany efekt jest większy w czynnościowych zaburzeniach depresyjnych, mniejszy w depresjach typu endogennego (zwł. melancholicznych), jak uczy jednak doświadczenie kliniczne – również w tej ostatniej grupie depresji nie powinien być pomijany. Zdaniem Stassena i wsp. (1997, 1998) – jedynie u 25% chorych depresyjnych korzystna zmiana stanu klinicznego (poprawa) jest zależna od farmakologicznego działania leków przeciwdepresyjnych, u około 35% – poprawa wiąże się z efektem placebo, związanym z procedurą leczenia. W sytuacji tej zdaniem licznych autorów (Montgomery, 1997, Niklson, 1998, Priebe i Broker, 1997, Prien i Blame, 1995, Quitkin i wsp. 1996, 1997 i inni). pominięcie procedury placebo przy ocenie wczesnych efektów działania leków przeciwdepresyjnych jest poważnym uchybieniem metodologicznym obniżającym wiarygodność wyników. Minimalny, zalecany okres stosowania placebo powinien wynosić 2 tygodnie (w podwójnie ślepej próbie) co zdaniem zwolenników takiego podejścia metodologicznego znacznie osłabia zastrzeżenia natury etycznej, tym bardziej że efektowi placebo w pierwszym etapie terapii przeciwdepresyjnej przypada bardzo duże znaczenie i jest również formą pomocy chorym. Naszym zdaniem taka argumentacja nie jest w pełni trafna, bowiem 2 tygodniowe podawanie placebo, w przypadku jego nieskuteczności, opóźnia o 14 dni szansę pomocy związanej ze stosowaniem leku aktywnego pod względem biologicznym.

Nieodzownym warunkiem wykazania, że określony lek działa szybciej niż inny jest porównanie takiego działania z odpowiednim lekiem standardowym w grupach chorych podobnych pod względem klinicznym i demograficznym, leczonych w takich samych warunkach (poradnia, oddział środowiskowy lub szpitalny).

Jest istotne aby profil działania psychotropowego obu leków był adekwatny do obrazu klinicznego zaburzeń depresyjnych występujących u osób leczonych. Nieporozumieniem jest porównywanie szybkości działania leku przeciwdepresyjnego o profilu wyraźnie anksjolityczno-sedatywnym z lekiem wywierającym głównie wpływ odhamowujący.

Istotne znaczenie przypada wielkości stosowanych dawek i szybkości ich zwiększenia. Proponowane przez niektórych autorów „agresywne” zwiększanie dawek w celu szybkiego osiągnięcia stałego poziomu leku we krwi (*steady state*) budzi wątpliwości ze względu na ryzyko występowania objawów niepożądanych i możliwość ich różnokierunkowego wpływu na wyniki ocen. Bardziej przydatny mógłby okazać się pomiar poziomu badanych leków krwi, chociaż niektórzy autorzy nie stwierdzali zależności pomiędzy tym poziomem i szybkością efektu terapeutycznego.

Część autorów zaleca ocenę kilku grup chorych, u których jest stosowany różny schemat dawkowania (różne dawki, zróżnicowane tempo ich zwiększania).

Ta godna uwagi propozycja wiąże się jednak z podwojeniem lub potrójnieniem liczby badanych chorych.

11. Statystyczne metody oceny wyników

Wśród metodologów zajmujących się oceną szybkości działania leków przeciwdepresyjnych, przeważa pogląd, że ze względu na duże zmiany stanu klinicznego zachodzące w krótkich odstępach czasu oraz dużą liczbę analizowanych zmiennych, klasyczne metody analizy statystycznej użyteczne przy standardowych klinicznych badaniach leków przeciwdepresyjnych są mało przydatne.

Pojawiły się propozycje i próby zastosowania metod statystycznych uwzględniających specyfikę badań omawianych w tym opracowaniu. Do takich metod należą m.in.: analiza regresji (Müller i Möller, 1998), „pattern analysis” (Quitkin i wsp., 1987), „survival analysis” Kaplana-Meiera (Stassen i wsp., 1997, Angst, 1994, Overall, 1995).

Piśmiennictwo

1. Abrams M.D., M.A. Taylor: A rating scale for emotional blunting. *Am. J. Psychiatry*, 1987, 1, 226–229.
2. Angst J., H.H. Stassen: Methodische Aspekte von Studien zur antidepressiven Wirksamkeit, w: R. Steinberg, M. Philipp, H.J. Möller (red.): *Spezielle Aspekte der Antidepressiven Therapie*, MMV Medizin Verlag, München, 1994, 147–166.
3. Bech P.: *The Bech, Hamilton and Zung scales for mood disorders: screening and listening*, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 1996.
4. Benson P.J.: A means of measuring facial expressions and a method for predicting emotion categories in clinical disorders of affect, *J. Affect. Disorders*, 1999, 55, 179–185.
5. Blier P., R. Bergeron: Early onset of therapeutic action in depression and greater efficacy of antidepressant treatments: are they related. *Intern. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12 (suppl. 3), 21–28.
6. Channon S., P.S.S. Green: Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants, *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry*, 1999, 66, 162–171.
7. Dantchev N., D.J. Widlöcher: The measurement of retardation in depression, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59 (suppl. 14), 19–25.
8. Day R.K.: Psychomotor agitation: poorly defined and badly measured, *J. Affect. Disorders*, 1999, 55, 89–98.
9. Deptula D., N. Pomara: effects of antidepressants on human performance: a review, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 10, 105–111.
10. Derivan A.T.: Antidepressants: can we determine how quickly they work? Issues from the literature, *Psychopharmacol. Bull*, 1995, 31, 23–28.
11. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Concept paper on the revision of the committee for proprietary medicinal products (CPMP) note for guidance of medicinal products for the treatment of depression, London, 29 Jan. 1998.
12. Fawcett J., D.C. Clark, W.A. Scheffner, R.D. Gibbons: Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1983, 40, 79–84.
13. Gachoud J.P., H. Mikkelsen, S. Amar, D. Widlöcher, R. Jouvent: Theoretical considerations and perspectives on the onset of action of moclobemide, *Psychopharmacology*, 1992, 106, 96–97.
14. Hackett D.: Comparing onset effect of antidepressants: pragmatic considerations on methods and endpoints. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13, 117–123.

15. Jouvent R.: Evaluating the affective and cognitive effects of a drug: theoretical and methodological considerations. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1989, 1, 165–172.
16. Jouvent R., C.Vindreau, M. Montreuil, C. Bungener, D. Widlöcher: La clinique poly-dimensionnelle de l'humeur dépressive. Nouvelle version de l'échelle EHD. *Psychiatr. Psychobiol.*, 3, 245–253.
17. Khan A., S. Cohen, S. Dager, D.A. Avery, D.L. Dunner: Onset of response in relation to outcome in depressed outpatients with placebo and imipramine. *J. Affect. Disorders*, 1989, 17, 33–38.
18. Laska E.M., C. Sieger: Characterizing onset in psychopharmacological clinical trials, *Psychopharmacol. Bull.*, 1995, 31, 29–35.
19. Leber P.: Speed of onset, *Psychopharmacol., Bull.*, 1995, 31, 37–40.
20. Lestra C., Th. d'Amato, Ch. Ghaemmaghami, A. Perret-Liaudet, M. Broyer, B. Renaud, J. Dalery, G. Chamba: Biological parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide, and electroconvulsive therapy. Relation to early clinical outcome, *Biol. Psychiatr.*, 1998, 44, 274–280.
21. Möller H. J., H. Müller, H. Volz: How to assess the onset of antidepressant effect: comparison of global ratings and findings based on depression scales. *Pharmacopsychiatr.*, 1996, 29, 57–62.
22. Montogemry S.A.: Are 2-week trials sufficient to indicate efficacy? *Psychopharmacol. Bull.*, 1995, 31, 41–44.
23. Montgomery S.A.: Clinical measures of rapid onset of action, *Eur. Psychiatry*, 1997, 12, (suppl. 4), 295–300.
24. Montogery S.: Fast-onset antidepressants. *Int. Clin. Psychopharm.*, 1997, 12, (suppl. 3) S1–S5.
25. H. Müller, H. J. Möller: Methodological consideration and empirical data to the onset of efficacy of antidepressants and to the prediction of therapy outcome. *Eur. Psychiatr.*, 1997, 12, 177–182.
26. H. Müller, H.J. Möller: Methodological problems in the estimation of the onset of the antidepressant effect. *J. of Affect. Disord.*, 1998, 48, 15–23.
27. H. Müller, H.J. Möller: A regression analytical approach to estimate the onset of activity of antidepressants. *Eur. Psychiatr.*, 1998, 13, 134–137.
28. Niklson I.A, P.E. Reimitz: Comparing the onset of action of antidepressants: comparison of different criteria applied to the same data set. *Eur. Psychiatr.*, 1998, 13, 124–127.
29. Norman T.R., B.E. Leonard: Fast-acting antidepressants. Can the need be met? *CNS Drugs*, 1994, 2, 120–131.
30. Overall J.E.: Justifying a „fast acting” claim for antidepressants drugs. *Psychopharmacol., Bull.*, 1995, 31, 45–55.
31. Priebe S., M. Bröker: Initial response to active drug and placebo predicts outcome of antidepressant treatment. *Eur. Psychiatry*, 1997, 12, 28–33.
32. Prien R.F., J.D. Blaine, J. Levin: Antidepressant drug therapy: the role of new antidepressants. *Hosp. Community Psychiatry*, 1985, 36, 513–516.
33. Quitkin F.M., J.D. Rabkin, J.M. Markowitz, J.W. Stewart, P.J. McGrath, W. Harrison: Use of pattern analysis to identify true drug response, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, 41, 782–786.
34. Quitkin F.M., J.D. Rabkin, D. Ross, J.W. Stewart: Identification of true drug response to antidepressants. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1984, 41, 782–786.
35. Quitkin F.M., J.W. Stewart, P.J. McGrath i wsp.: Further evidence that a placebo response to antidepressant can be identified. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 566–570.
36. Quitkin F.M., P.J. McGrath, J.W. Stewart, B.O. Taylor, D.F. Klein: Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacol.*, 1996, 15, 390–394.
37. Sabbe B., J. von Hoof, W. Hulstijn, F. Zitman: Depressive retardation and treatment with fluoxetine: assessment of the motor component. *J. Affect. Disorders*, 1997, 43, 53–61.
38. Sabbe B., W. Hulstijn, J. von Hoof, H.G. Tuynman-Qua, F. Zitman: Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *J. Affect. Disorders*, 1999, 55, 39–44.

39. Stassen H.H., J. Angst, A. Delini-Stula: Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses, *Pharmacopsychiat.*, 1996, 29, 87–96.
40. Stassen H.H., J. Angst, A. Delini-Stula: Onset of action under antidepressant treatment. *Eur. Psychiatry*, 1997, 12, 163–165.
41. Stassen H.H., S. Kuny, D. Hell: The speech analysis approach to determining onset of improvement under antidepressants. *Europ. Neuropsychopharmacology*, 1998, 8, 303–310.
42. Stassen H.H., J. Angst, A. Delini-Stula: Onset of improvement under fluoxetine and moclobemide. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13, 128–133.
43. Święcicki Ł.: Znaczenie pindololu w leczeniu skojarzonym depresji. *Przegląd piśmiennictwa. Farm. Psychiatr. Neurol.*, 2000, 1, 49–57
44. Thompson P.J.: Antidepressant and memory: a review, *Human Psychopharmacol.*, 1991, 6, 79–90.
45. Tollefson G.D., S.L. Holman: How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo, *Internat., Clin., Psychopharmacol.*, 1994, 9, 245–250.
46. Widlöcher D.: *Le ralentissement dépressif*. Nodules Presses, Universitaires de France, Paris, 1983.
47. Zigmond A.S., R.P. Snait: The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361–370.