

Analiza cech dwubiegunowości u pacjentów z depresją lekooporną w porównaniu z pacjentami z remisją obecnego epizodu depresji. Badanie pilotażowe

The analysis of bipolar spectrum features in drug resistant unipolar depression patients as compared to depressive patients who responded to standard antidepressant treatment. A pilot study.

Dominika Dudek, Marcin Siwek, Joanna Borowiecka-Kluza

Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

Summary

Aim. This is a pilot study of the multicenter TRES-DEP (Treatment Depression) Project. Its' aim was the detection and analysis of bipolar spectrum features in drug resistant unipolar depression patients in comparison to depressive patients who responded to standard antidepressant treatment and remitted. Sociodemographic and clinical parameters of the patients were also described.

Method. 50 drug-resistant (group 1) and 50 non-drug resistant (group 2) 18-65 year old patients, fulfilling ICD-10 criteria for depressive episode or recurrent depressive disorder were included in the study. The main exclusion criteria were: >18 scores in the 17-item Hamilton Depression Rating Scale, treatment with mood stabilizers, the diagnosis of substance misuse, dementia, severe neurological or other somatic disease. The presence of bipolar spectrum was detected by Mood Disorder Questionnaire (MDQ) and Hypomania Checklist Scale (HCL).

Results. There was statistically significant more patients fulfilling MDQ or HCL bipolar spectrum criteria in group 1 than in group 2 (44% vs. 12%, $p<0.001$ and 62% vs. 34%, $p<0.005$ respectively). Significantly more drug resistant patients comparing to non-refractory patients, considered their last remission as partial (88% vs. 52%, $p=0.001$). Non-refractory patients had a history of fewer depressive episodes (5.1 ± 3.8 vs. 8.5 ± 5.0 ; $p=0.001$) and reported a longer time from the last hospitalization (41.9 ± 71.1 vs. 14.8 ± 26.5 months, $p<0.005$). Significantly more patients from group 1 reported a family history mental disorders, especially of alcoholism.

Conclusion. The results of the study suggest that misdiagnosed and inadequately treated bipolarity may be one of the main reasons of non-response in the treatment of depression.

Słowa kluczze: zaburzenia afektywne dwubiegunowe, depresja lekooporna, spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej

Key words: bipolar disorder, refractory depression, bipolar spectrum

Wstęp

Coraz częściej zwraca się uwagę, że jedną z przyczyn nieskuteczności leczenia depresji może być nierozpoznana, a co za tym idzie nieadekwatnie leczona, choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD). W ramach przeprowadzonego w Polsce badania DEP-BI wykazano, że wśród pacjentów leczonych z powodu epizodu depresyjnego lub depresji nawracającej znaczącą większość mogą stanowić osoby z depresją w przebiegu różnych postaci CHAD [1, 2]. U tych pacjentów częściej występowała lekooporność [3].

Potrzeba szerszego zbadania przedstawionego wyżej problemu stała się podstawą opracowania wielośrodkowego projektu TRES-DEP. Projekt powstał przy współpracy ośrodków: w Poznaniu (prof. dr hab. J. Rybakowski), we Wrocławiu (prof. dr hab. A. Kiejna), w Gdańsku (prof. dr hab. J. Landowski) i w Krakowie (dr hab. D. Dudek). Jego celem podstawowym jest analiza cech dwubiegunowości w grupie pacjentów z depresją lekooporną w porównaniu z grupą pacjentów, u których nastąpiła remisja obecnego epizodu depresji. Za cel dodatkowy przyjęto charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów z depresją lekooporną.

Poniższa praca prezentuje wyniki, przeprowadzonego w Klinice Psychiatrii Dorosłych CM UJ, badania pilotażowego projektu TRES-DEP.

Metodyka i procedura przeprowadzonych badań

Badaniem objęto osoby leczone w Poradni Leczenia Chorób Afektywnych i na Oddziale Leczenia Depresji Kliniki Psychiatrii CM UJ w Krakowie. Do badania włączano pacjentów, w wieku 18–65 lat, z diagnozą epizodu depresji lub depresji nawracającej (F32, F33) wg ICD-10, otrzymujących leki przeciwdepresyjne (LPD), którzy wyrazili świadomą zgodę na badanie. Przeprowadzono z nimi wywiad za pomocą kwestionariusza socjodemograficznego i klinicznego. Nasilenie objawów depresyjnych oceniano za pomocą 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS₁₇ – Hamilton Depression Rating Scale) [4–6]. Warunkiem włączenia do badania było uzyskanie przez pacjentów w HDRS₁₇ ≤ 18 punktów, ze względu na ryzyko fałszywie ujemnych wyników w kwestionariuszach badających cechy dwubiegunowości w przypadku znacznego nasilenia depresji. Cechy dwubiegunowości badano za pomocą Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju Hirschfelda (KZN) [7, 8] oraz skali do oceny hipomanii Angsta (HCL – Hipomania Check List) [9]. Czułość i specyficzność KZN szacowana jest na poziomie odpowiednio: 73% i 90% [10]. HCL charakteryzuje się natomiast 80% czułością i 51% specyficznością [11].

W obu grupach, jako wynik wskazujący na cechy dwubiegunowości, przyjęto w KZN co najmniej 7 odpowiedzi „tak” w pierwszym punkcie, zawierającym 13 pytań, i przy odpowiedziach „tak” na te pytania występowanie co najmniej dwóch z wymienionych w nich zachowań w tym samym okresie życia pacjenta, oraz umiarkowany lub poważny problem, który te zachowania stwarzają [7, 8]. Natomiast za wynik wskazujący na potencjalne występowanie cech hipomanii u pacjentów ze zdiagnozowaną depresją w HCL przyjęto co najmniej 14 odpowiedzi „tak” w trzecim 32-itemowym

pytaniu [9]. Do badania nie zostali zakwalifikowani pacjenci: 1) otrzymujący leki normotymiczne, 2) z rozpoznaniem uzależnienia od substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem nikotyny), 3) rozpoznaniem otępienia, 4) upośledzeni umysłowo, 5) z poważną chorobą somatyczną lub neurologiczną.

Badaniem objęto łącznie 100 osób podzielonych na dwie grupy. Do grupy 1 (gr. 1, n = 50) włączono pacjentów lekoopornych. Lekooporność definiowano jako brak znaczącej poprawy klinicznej po co najmniej dwóch kuracjach lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) stosowanymi przez odpowiedni okres (min. 4 tyg) i w odpowiednich dawkach [12–14]. Do grupy 2 (gr. 2, n = 50) włączono pacjentów, którzy nie wykazywali cech lekooporności we wcześniejszych epizodach depresyjnych i uzyskali remisję objawową w trakcie leczenia obecnego epizodu depresji (poniżej 7 punktów w HDRS₁₇).

Statystycznego opracowania wyników dokonano na podstawie porównania średnich wyników pomiarów. W analizie statystycznej posłużono się, w zależności od obecności rozkładu normalnego, testem t lub testem U Manna–Whitneya dla prób niezależnych. Do porównania cech o charakterze jakościowym użyto testu Chi² [15–18].

Wyniki

Charakterystyka socjodemograficzna

W badanych grupach średnia wieku wynosiła odpowiednio: w gr. 1 – 49,0 ± 7,5 roku, a w gr. 2 – 45,4 ± 9,6; p < 0,05. Przebadano: w gr. 1 – 10 mężczyzn (20%) i 40 (80%) kobiet, a w gr. 2 – 12 (24%) mężczyzn i 38 (76%) kobiet. Zróżnicowanie pomiędzy grupami pod względem płci nie było istotne statystycznie. Również pod względem innych analizowanych czynników socjodemograficznych, tj.: stanu cywilnego, liczby dzieci, wykształcenia, liczby osób pracujących i pozostających na rencie, badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą (tab. 1).

Tabela 1. Wybrane dane socjodemograficzne w gr. 1 i w gr. 2

	Gr. 1 n = 50	Gr. 2 n = 50	Gr. 1 vs Gr. 2 Wartość p
			Test t
Wiek	49,0 ± 7,5	45,4 ± 9,6	0,037
Liczba dzieci	1,7 ± 1,2	1,4 ± 1,1	NS
			Test Chi ²
Płeć	M n = 10 (20%) K n = 40 (80%)	M n = 12 (24%) K n = 38 (76%)	NS
Żonaci	Tak n = 37 (74%) Nie n = 13 (26%)	Tak n = 30 (60%) Nie n = 20 (40%)	NS
Wykształcenie	Podstawowe 14% Zawodowe 10% Średnie 48% Wyższe 28%	Podstawowe 10% Zawodowe 20% Średnie 42% Wyższe 28%	NS NS NS NS
Pracujący	n = 18 (36%)	n = 20 (40%)	NS
Renta	n = 25 (50%)	n = 20 (40%)	NS

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie

Charakterystyka kliniczna (przebieg choroby, obecny epizod depresji)

Biorąc pod uwagę przebieg choroby, pacjenci w gr. 1 chorowali średnio $10,7 \pm 7,7$ roku, a w gr. 2: $8,5 \pm 6,7$ roku (NS). Początek zachorowania w gr. 1 wypadł średnio w wieku $38,4 \pm 8,5$ roku, a w gr. 2 w wieku $36,9 \pm 10$ lat (NS). W obydwu grupach liczba pacjentów, którzy zachorowali przed 25 r.ż., była porównywalna.

Średnia liczba dotychczasowych epizodów depresji była istotnie większa w grupie 1: $8,5 \pm 5,0$ niż w grupie 2: $5,1 \pm 3,8$ ($p = 0,001$). Nie było statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem liczby osób hospitalizowanych psychiatrycznie i średniej liczby hospitalizacji. Natomiast czas, jaki upłynął od ostatniej hospitalizacji, był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów nielekoopornych (gr. 2): $14,8 \pm 26,5$ miesiąca w porównaniu z pacjentami lekoopornymi (gr. 1): $41,9 \pm 71,1$ ($p = 0,003$). Pacjenci z gr. 1 istotnie częściej w porównaniu z pacjentami z gr. 2 oceniali ostatnią remisję jako niepełną ($p = 0,001$). Pomędzy grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie współpracy z lekarzem, tj. przerw w leczeniu, odstawiania leków, modyfikacji dawek leków. Badane grupy nie różniły się też istotnie statystycznie występowaniem prób samobójczych (PS) w wywiadzie i liczbą tych prób u podających je pacjentów, oraz współwystępowaniem chorób somatycznych.

Pacjenci w grupie nielekoopornej (gr. 2) statystycznie istotnie częściej podawali brak obciążeń rodzinnych zaburzeniami psychicznymi (62%) niż pacjenci w grupie lekoopornej (gr. 1): 34% ($p < 0,05$). Obciążenie rodzinne depresją, schizofrenią, zaburzeniami lękowymi, samobójstwami, a także CHAD, również nie różniło obu grup. Występowanie CHAD w rodzinie podała tylko jedna osoba w gr. 1 i jedna w gr. 2. Natomiast obciążenie rodzinne uzależnieniem od alkoholu było istotnie statystycznie częstsze w grupie pacjentów lekoopornych (gr. 1): 24% niż nielekoopornych (gr. 2): 8% ($p = 0,029$) (tab. 2).

Tabela 2. Wybrane dane kliniczne na temat przebiegu choroby w gr. 1 i gr. 2

	Gr. 1 n = 50	Gr. 2 n = 50	Gr. 1 vs Gr. 2 Wartość p
			Test t
Czas od początku choroby w latach	$10,7 \pm 7,7$	$8,5 \pm 6,7$	NS
Początek zachorowania (rok życia)	$38,4 \pm 8,5$	$36,9 \pm 10,0$	NS
Rzut choroby	$8,5 \pm 5,0$	$5,1 \pm 3,8$	0,001
Liczba hospitalizacji	$2,3 \pm 2,8$	$1,5 \pm 1,6$	NS
Liczba miesięcy od ostatniej hospitalizacji	$14,8 \pm 26,5$	$41,9 \pm 71,1$	0,003
Liczba PS	$0,52 \pm 1,0$	$0,46 \pm 1,0$	NS
			Test Chi2
PS w wywiadzie	n = 14 (28%)	n = 13 (26%)	NS
Ostatnia remisja	Pełna 12% (n = 6) Niepełna 88% (n = 44)	Pełna 48% (n = 24) Niepełna 52% (n = 26)	0,001
Nieregularność leczenia	n = 14 (28%)	n = 12 (24%)	NS
Obciążenie rodzinne depresją	n = 18 (36%)	n = 12 (24%)	NS
Obciążenie rodzinne alkoholizmem	n = 12 (24%)	n = 4 (8%)	0,029
Brak obciążeń rodzinnych w wywiadzie	n = 17 (34%)	n = 31 (62%)	<0,050

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie

Czas trwania badanego obecnego epizodu depresji był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów lekoopornych (gr. 1): $13 \pm 8,7$ tyg., w porównaniu z pacjentami nielekoopornymi (gr. 2): $7,6 \pm 3,3$ tyg. ($p < 0,001$), natomiast nie było pomiędzy grupami istotnych różnic w częstości występowania myśli i tendencji samobójczych w jego trakcie (tab. 3).

Tabela 3. Wybrane dane kliniczne na temat obecnego epizodu depresji w gr. 1 i gr. 2

	Gr. 1 n = 50	Gr. 2 n = 50	Gr. 1 vs Gr. 2 Wartość p
			Test t
Czas trwania epizodu w tyg.	$13 \pm 8,7$	$7,6 \pm 3,3$	0,001
Rzut leczenia	$2,34 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0$	0,001
			Test Chi^2
Myśli samobójcze	n = 29 (58%)	n = 22 (42%)	NS
Tendencje samobójcze	n = 10 (20%)	n = 6 (12%)	NS

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie

Występowanie cech dwubiegunowości w badanych grupach

W grupie pacjentów lekoopornych (gr. 1) kryteria występowania cech dwubiegunowości według KZN spełniało istotnie więcej osób (44%) niż w grupie pacjentów nielekoopornych (gr. 2) (12%), $p < 0,001$. Pacjenci lekooporni istotnie częściej również wykazywali cechy dwubiegunowości według kryteriów skali HCL (62%) niż pacjenci nielekooporni (34%), $p = 0,05$. Podobnie, według kryteriów obu kwestionariuszy zastosowanych łącznie, cechy dwubiegunowości istotnie częściej występowały w grupie 1 (38%) niż w grupie 2 (10%), $p = 0,001$ (tab.4).

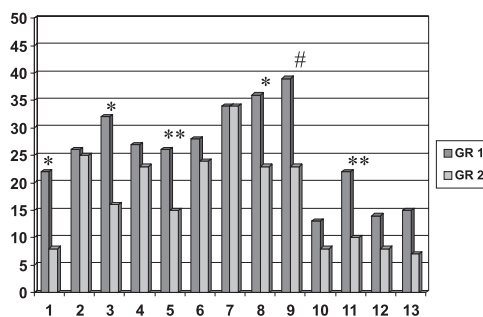
Tabela 4. Cechy dwubiegunowości – liczba osób spełniających kryteria dwubiegunowości (KZN (+), HCL (+), KH (+) w grupie 1 i 2

	Gr. 1 n = 50	Gr. 2 n = 50	Gr. 1 vs Gr. 2 Wartość p Test Chi^2
KZN (+)	n = 22 (44%)	n = 6 (12%)	<0,001
KZN (-)	n = 28 (56%)	n = 44 (88%)	
HCL(+)	n = 31 (62%)	n = 17 (34%)	0,005
HCL(-)	n = 19 (38%)	n = 33 (66%)	
KH (+)	n = 19 (38%)	n = 5 (10%)	= 0,001
KH (-)	n = 31 (62%)	n = 45 (90%)	

KZN (+)/HCL (+) – podgrupy pacjentów, których wyniki badania według kryteriów odpowiednio kwestionariusza KZN i skali HCL wskazywały na występowanie cech dwubiegunowości. KH (+) – podgrupa pacjentów, których wyniki badania wskazywały na występowanie cech dwubiegunowości zarówno według KZN jak i HCL. Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie.

Cechy dwubiegunowości – charakterystyka odpowiedzi w KZN i HCL

W dalszej kolejności przeanalizowano odpowiedzi na poszczególne pytania w kwestionariuszach KZN i HCL. W KZN w punkcie 1 wśród 13 pytań pacjenci lekooporni (gr. 1) istotnie statystycznie częściej w porównaniu z pacjentami z grupy nielekoopornej (gr. 2) odpowiadali twierdząco na następujące pytania: P1: „Czułeś się tak dobrze i tak super, że inni ludzie myśleli, że nie jesteś zwykłym, normalnym sobą, lub byłeś na takim wyżu, że wpadłeś w kłopoty” ($p = 0,002$), P3: „Byłeś znacznie bardziej pewny niż zwykle” ($p = 0,002$), P5: „Mówiłeś znacznie więcej i szybciej niż zazwyczaj” ($p = 0,025$), P8: „Miałeś znacznie więcej energii niż zazwyczaj” ($p = 0,008$), P9: „Byłeś znacznie bardziej aktywny i robiłeś więcej niż zwykle” ($p = 0,001$), P11: „Byłeś znacznie bardziej zainteresowany seksem niż zwykle” ($p = 0,010$) (rys.1, tab.5).



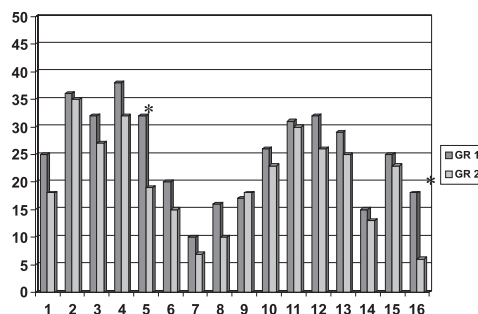
Rys. 1. Liczba odpowiedzi „tak” w KZN w pytaniach 1-13 wśród pacjentów lekoopornych (gr. 1) w porównaniu z nielekoopornymi (gr. 2). Objaśnienie tych pytań przedstawiono w tekście. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, # $p = 0,001$

Tabela 5. Odsetek osób dających odpowiedzi „tak” w KZN w pytaniach 1–13 wśród pacjentów lekoopornych (gr. 1) w porównaniu z nielekoopornymi (gr. 2). Objaśnienie tych pytań przedstawiono w tekście

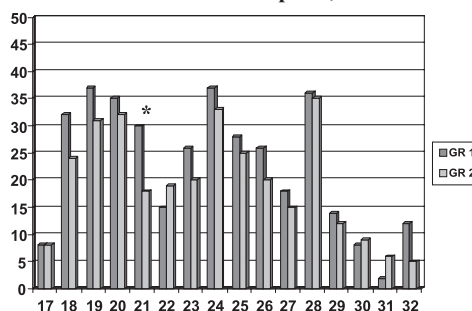
KZN	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 1 vs Gr. 2 Wartość p
	n = 50	%	n = 50	%	
P1	22	44	8	16	$p < 0,01$
P2	26	52	25	50	NS
P3	32	64	16	32	$p < 0,01$
P4	27	54	23	46	NS
P5	26	52	15	30	$p < 0,05$
P6	28	56	24	48	NS
P7	34	68	34	68	NS
P8	36	72	23	46	$p < 0,01$
P9	39	78	23	46	$p = 0,001$
P10	13	26	8	16	NS
P11	22	44	10	20	$p < 0,05$
P12	14	28	8	16	NS
P13	15	30	7	14	NS

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie

W skali HCL w punkcie 3 wśród 32 pytań istotnie statystycznie więcej odpowiedzi „tak” w grupie 1 w porównaniu z grupą 2 zanotowano w trzech pytaniach: P5: „Mam więcej kontaktów społecznych (więcej dzwonię, więcej wychodzę)” ($p = 0,009$) (rys. 2), P16: „Jestem bardziej zainteresowany sprawami seksu i/lub mam zwiększony popęd płciowy” ($p = 0,005$) (rys. 2), P21: „Łatwiej się rozpraszam” ($p = 0,020$); (rys. 2 i 3, tab.6).



Rys. 2. Liczba odpowiedzi „tak” w HCL w pytaniach 1–16 wśród pacjentów lekoopornych (gr. 1) w porównaniu z nielekoopornymi (gr. 2). Objaśnienie tych pytań przedstawiono w tekście. * $p < 0,01$



Rys. 3. Liczba odpowiedzi „tak” w HCL w pytaniach 17–32 wśród pacjentów lekoopornych (gr. 1) w porównaniu z nielekoopornymi (gr. 2). Objaśnienie tych pytań przedstawiono w tekście. * $p < 0,01$

Tabela 6. Odsetek osób dających odpowiedzi „tak” w HCL w pytaniach 1–32 wśród pacjentów lekoopornych (gr. 1) w porównaniu z nielekoopornymi (gr. 2). Objaśnienie tych pytań przedstawiono w tekście

HCL	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 1 vs Gr. 2
	n = 50	%	n = 50	%	
A1	25	50,0	18	36,0	NS
A2	36	72,0	35	70,0	NS
A3	32	64,0	27	54,0	NS
A4	38	76,0	32	64,0	NS
A5	32	64,0	19	38,0	$p < 0,01$

Ciąg dalszy tabeli na następnej stronie

A6	20	40,0	16	32,0	NS
A7	10	20,0	7	14,0	NS
A8	16	32,0	10	20,0	NS
A9	17	34,0	18	36,0	NS
A10	26	52,0	23	46,0	NS
A11	31	62,0	30	60,0	NS
A12	32	64,0	26	52,0	NS
A13	29	58,0	25	50,0	NS
A14	15	30,0	13	26,0	NS
A15	25	50,0	23	46,0	NS
A16	18	36,0	6	12,0	p < 0,01
A17	8	16,0	8	16,0	NS
A18	32	64,0	24	48,0	NS
A19	37	74,0	31	62,0	NS
A20	35	70,0	32	64,0	NS
A21	30	60,0	18	36,0	p < 0,01
A22	15	30,0	19	38,0	NS
A23	26	52,0	20	40,0	NS
A24	37	74,0	33	66,0	NS
A25	28	56,0	25	50,0	NS
A26	26	52,0	20	40,0	NS
A27	18	36,0	15	30,0	NS
A28	36	72,0	35	70,0	NS
A29	14	28,0	12	24,0	NS
A30	8	16,0	9	18,0	NS
A31	2	4,0%	6	12,0	NS
A32	12	24,0	5	10,0	NS

Pogrubioną czcionką wyróżniono wartości istotne statystycznie

Dyskusja i wnioski

Grupa pacjentów lekoopornych (gr. 1) i grupa pacjentów, którzy uzyskali remisję objawową (gr. 2), poza średnią wieku, nie różniły się pomiędzy sobą pod względem socjodemograficznym. Także czynniki opisujące przebieg choroby, takie jak: lata choroby, początek zachorowania, współwystępowanie innych chorób, nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Natomiast w grupie pacjentów lekoopornych w porównaniu z grupą pacjentów nielekoopornych krótszy był czas od ostatniej hospitalizacji, większa liczba rzutów choroby oraz większa liczba osób, które ostatnią

remisję subiektywnie oceniały jako niepełną. Dane te wskazują na bardziej niekorzystny wzorzec przebiegu choroby u pacjentów lekoopornych.

W grupie pacjentów lekoopornych istotnie więcej było osób obciążonych rodzinnie różnymi zaburzeniami psychicznymi (depresja, uzależnienie od alkoholu, schizofrenia, CHAD, zaburzenia lękowe). Na podkreślenie zasługuje niezwykle mała liczba przypadków występowania choroby dwubiegunowej w rodzinie. Zarówno w grupie 1 jak i 2 dotyczyło ono zaledwie 2% pacjentów. Taki niski wskaźnik może świadczyć o niedodiagnozowaniu CHAD wśród członków rodziny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na istotnie statystycznie częstsze występowanie obciążenia rodzinnego uzależnieniem od alkoholu w grupie pacjentów lekoopornych, co może sugerować występowanie przypadków nierozpoznanej dwubiegunowości. Według Sonne i Brady [19] nadużywanie alkoholu w 33% współwystępuje z CHAD i może być czynnikiem sugerującym cechy dwubiegunowości w depresji. Wydaje się, iż zastosowanie pytań, zawartych w takich narzędziach jak KZN czy HCL, nie tylko do badania pacjenta, ale również w trakcie zbierania wywiadu rodzinnego, mogłoby zwiększyć możliwość wykrywania obciążeń rodzinnych zaburzeniami dwubiegunowymi.

Zarówno w przypadku kwestionariusza KZN, jak i skali HCL znacznie więcej osób z cechami dwubiegunowymi występowało w grupie pacjentów lekoopornych, przy czym wykluczono wpływ na zróżnicowanie obu grup czynników socjodemograficznych i zmiennych związanych z przebiegiem choroby. Sugeruje to, iż istotnie znaczący odsetek, opornych na leczenie, epizodów depresji mogą stanowić nieadekwatnie leczone zaburzenia należące do spektrum dwubiegunowego. Dane te są zgodne z wynikami wcześniejszych badań. Sharma i wsp. [20] stwierdzili obecność CHAD (głównie typu II) lub cechy szeroko pojętej dwubiegunowości u odpowiednio 59% i 80% pacjentów leczonych z powodu depresji lekoopornej. W innym badaniu, w którym prowadzono długoterminowe (1–7 lat) obserwacje pacjentów leczonych z powodu depresji, zaobserwowano, że znacząca część depresji lekoopornych związana jest z CHAD. Diagnozę z choroby afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) na CHAD zmieniono u 5 z 21 pacjentów [21]. W Polsce, w ramach projektu DEP-BI, przeprowadzono badania, które wykazały, że w grupie pacjentów leczonych przez lekarzy psychiatrów z powodu epizodu depresji lub depresji nawracającej, znaczną większość (60%) mogą stanowić zespoły depresyjne w przebiegu różnych postaci CHAD [1, 2]. W grupie pacjentów, u których stwierdzono cechy dwubiegunowości, częstsze były przypadki depresji lekoopornych [3].

Wykazane w niniejszym badaniu pilotażowym różnice pomiędzy pacjentami lekoopornymi a nielekoopornymi w zakresie częstości odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariuszy KZN i HCL sugerują także, że w przypadku przebadania większej liczby osób można wyłonić takie specyficzne pytania z zastosowanych kwestionariuszy, które mogą zostać użyte w trakcie przeprowadzania wywiadu w celu zwiększenia prawdopodobieństwa rozpoznania cech dwubiegunowości u pacjentów lekoopornych. Otrzymane wyniki badania pilotażowego uzasadniają projekt przeprowadzenia wieloosrodkowego badania TRES-DEP obejmującego dużą grupę pacjentów.

**Анализ черт двухполюсности у пациентов с фармакоустойчивой депрессией
в сравнение с пациентами с ремиссией актуального эпизода депрессии.
Пилотажное исследование**

Содержание

Задание. Пилотажное исследование проекта многих медицинских центров TRES-DEP.

Главным заданием исследования был анализ черт двухполюсности в группе пациентов с фармакоустойчивой депрессией (1 группа) в сравнение с группой пациентов, у которых наступила ремиссия актуального эпизода депрессии (2 группа). Дополнительным заданием исследований была характеристика как клиническая так и демографическая пациентов с фармакоустойчивой депрессией.

Метод. В исследование включено, в сумме, 100 пациентов по диагностическим критериям ICD-10 эпизода депрессии или же рецидивирующей депрессии (F32 и F33) по 50 пациентов в 1 и 2 группах. С больными проведен анамнез при помощи социодемографического глоссария и клинической анкеты. Основными критериями не включения в исследование пациентов, были: утяжеление депрессии прекращающее 18 пунктов в 17-пунктовой Шкале депрессии Гамильтона, принятие пациентами нормотонических лекарств, деменция, злоупотребление субстанций, серьезные неврологические нарушения или соматические болезни. Черты двухполюсности исследованы при помощи Глоссария нарушений настроения Гиршфельда (ШНН) и шкалы для оценки гипомании Ангста (ША).

Результаты. В первой группе значительно больше пациентов имело черты двухполюсности в ШНН (44% до 12%, $p < 0,001$) и ША (62% до 34%, $p > 0,005$). Пациенты первой группы, в сравнение со второй группой в расспросе подавали, статистически большее число рецидивов болезни ($8,5 \pm 5$ или до $5,1 \pm 3,8$, $p = 0,001$), более короткое время от последней госпитализации ($14,8 \pm 26,5$ до $41,9 \pm 71,1$ месяца, $p < 0,005$). Последнюю ремиссию оценивали как неполную (88% до 52%, $p = 0,001$). Также в первой группе больше пациентов указывало на наследственное проявление психических нарушений, особенно алкогольную зависимость.

Выводы. Результаты пилотажного исследования указывают, что одной из причин неэффективности лечения депрессии может быть клинически недиагностированная двухполюсная болезнь.

**Analyse der Eigenschaften der Zweipoligkeit bei Patienten mit medikamentenresistenten
Depression im Vergleich mit den Patienten mit der Remission der aktuellen
Depressionsepisode. Leitstudie**

Zusammenfassung

Ziele. Eine Leitstudie des Projekts TRES-DEP, der an mehreren Zentren durchgeführt wurde. Das Hauptziel der Studie war die Analyse der Eigenschaften der Zweipoligkeit in der Gruppe der Patienten mit arzneimittelresistenten Depression (Gruppe 1) im Vergleich mit den Patienten, bei denen die Remission der aktuellen depressiven Episode erfolgte (Gruppe 2). Das zusätzliche Ziel war die klinische und demografische Charakteristik der Patienten mit medikamentenresistenten Depression.

Methode. An die Studie wurden insgesamt 100 Patienten eingeschlossen, die die ICD-10 - Kriterien der depressiven Episode oder einer rezidivierenden depressiven Störung (F32, F33) erfüllten: je 50 Patienten in der Gruppe 1 und 2. Die Patienten wurden mit Hilfe vom soziodemografischen und klinischen Fragebogen befragt. Das Hauptkriterium für Nicht-Einschliessen waren: Intensität der Depression, die 18 Punktenwerte in der 17-Items der Depressions - Skala von Hamilton überschritt; die normotomen Medikamente, die dem Patienten verordnet wurden; Mißbrauch von Substanzen; ernsthafte neurologische oder somatische Erkrankungen. Die Eigenschaften der Zweipoligkeit wurden mit dem Fragebogen zu Stimmungsstörungen von Hirschfeld (KZN) und mit der Skala zur Beurteilung der Hipomanie von Angst (HCL) beurteilt.

Ergebnisse. In der Gruppe 1 erfüllten wesentlich mehrere Patienten die Kriterien der Zweipoligkeit in KZN (44% vs. 12%, $p < 0,001$) und HCL (62% vs. 34%, $p < 0,005$). Die Patienten aus der Gruppe 1 bestätigten in der Anamnese eine signifikant höhere Zahl der Krankheitsrückfälle ($8,5 + 5,0$ vs. $5,1 + 3,8$, $p < 0,001$) im Vergleich mit der Gruppe 2, eine kürzere Zeit von der letzten Hospitalisierung ($14,8 + 26,5$ vs. $41,9 + 71,1$ Monate, $p < 0,005$), und die letzte Remission beurteilten sie als nicht voll (88% vs. 52%, $p = 0,001$). Auch in der Gruppe 1 gaben in der Anamnese mehrere Personen familiäre Last mit psychischen Störungen an, besonders Alkoholabhängigkeit.

Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse der Leitstudie suggerieren, dass eine der Ursachen für Mißlingen der Therapie in der Depression eine klinisch nicht diagnostizierte zweipolige Krankheit sein kann.

L'analyse comparée du spectre des troubles bipolaires des patients souffrant de la dépression résistant à la pharmacothérapie et des patients pendant la rémission – projet-pilote

Résumé

Objectifs. Le projet-pilote des recherches multicentriques TRES-DEP (Traitement Depression) Project. On analyse avant tout le spectre des troubles bipolaires des patients souffrant de la dépression résistant à la pharmacothérapie (groupe 1) et des patients pendant la rémission (groupe 2). De plus on essaie de donner la caractéristique clinique et sociodémographique des patients souffrant de la dépression résistant à la pharmacothérapie.

Méthode. On examine 100 patients : 50 avec la dépression résistante à la pharmacothérapie (groupe 1) et 50 patients pendant la rémission (groupe 2). Ils sont diagnostiqués d'après ICD-10. Les patients avec 18 points d'intensité de la dépression de l'échelle de 17 points d'Hamilton (17-item Hamilton Depression Rating Scale) sont exclus de cet examen, il en est de même avec les patients avec la démence, suivant la thérapie des psychorégulateurs, abusant des médicaments, avec les troubles neurologiques graves ou avec les maladies somatiques. La présence du spectre des troubles bipolaires est détectée avec: Mood Disorder Questionnaire (MDQ) de Hirschfeld et Hipomania Checklist Scale d'Angst (HCL).

Résultats. Dans le groupe 1 plus de patients accomplissent les critères MDQ et HCL que dans le groupe 2 (44% vs 12%, $p < 0,001$ et 62% vs 34%; $p < 0,005$). Les patients du groupe 1 ont plus grand nombre d'épisodes de la maladie que ceux du groupe 2 ($8,5 \pm 5,0$ vs $5,1 \pm 3,8$, $p = 0,001$), intervalle plus courte avant la dernière hospitalisation ($14,8 \pm 26,5$ vs $41,9 \pm 1,1$ mois, $p < 0,005$), ils estiment leur rémission comme partielle (88% vs 52%, $p = 0,001$) et souvent on note dans ce groupe 1 les troubles psychiques en famille, notamment l'alcoolisme.

Conclusion. Ces résultats suggèrent que la thérapie inefficace de la dépression peut résulter de la maladie bipolaire mal diagnostiquée.

Piśmiennictwo

1. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression*. J. Affect. Disord. 2005; 84 (2-3): 141-147.
2. Kiejna A, Rymaszewska J, Hadrys T, Suwalska A, Lojko D, Rybakowski JK. *Bipolar or unipolar? – the question for clinicians and researchers*. J. Affect. Disord. 2006; 93 (1-3): 177-183.
3. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study*. Psychopathol. 2007; 40 (3): 153-158.
4. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56-62.
5. Hamilton M. *Development of a rating scale for primary depressive illness*. Brit. J. Soc. Clin. Psychol. 1967; 6: 278-296.

6. Pużyński S, Wciórka J. *Narzędzia oceny stanu psychicznego*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 1: *Podstawy psychiatrii*. Wrocław: Urban & Partner; 2002, s. 453–526.
7. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. *Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire*. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1873–1875.
8. Hirschfeld RM. *Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis*. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62, supl. 14: 5–9.
9. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer T, Skeppar P, Vieta E, Scott J. *The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients*. *J. Affect. Disord.* 2005; 88, 2: 217–233.
10. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr., Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. *Screening for bipolar disorder in the community*. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 53–59.
11. Kessler R, Akiskal H, Angst J, Guyer M, Hirschfeld R, Merikangas K, Stang P. *Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0*. *J. Affect. Disord.* 2005; 88: 217–233.
12. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. *Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; 9: 83–91.
13. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME. *Treatment-resistant depression*. W: Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME, red. *Treating depression effectively*. Nowy Jork–Londyn: Martin Dunitz; 2004, s. 99–107.
14. Rzewuska M. *Leczenie farmakologiczne depresji w przypadku niedostatecznego wyniku pierwszej kuracji*. W: Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003, s. 257–264.
15. Gore S. *Statystyka w praktyce lekarskiej*. Warszawa: PWN; 1997.
16. Ferguson GA, Takane Y. *Analiza statystyczna w psychologii i pedagogice*. Warszawa: PWN; 1997.
17. Armitage P., *Metody statystyczne w badaniach medycznych*. Warszawa: PZWL; 1978.
18. Brzeziński J. *Metodologia badań psychologicznych*. Warszawa: PWN; 1996.
19. Sonne SC, Brady KT. *Substance abuse and bipolar comorbidity*. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1999; 22 (3): 609–627.
20. Sharma V, Khan M, Smith A. *A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis?* *J. Affect. Disord.* 2005; 84: 251–257.
21. Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, Izumi T, Tanaka T, Masui T, Kusumi I, Denda K, Koyama T, *Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity*. *J. Affect. Disord.* 2006; 95 (1–3): 61–67.

Adres: Dominika Dudek
Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 20.09.2007
Zrecenzowano: 25.10.2007
Przyjęto do druku: 19.11.2007