

## Cechy dwubiegunowości u pacjentów z depresją lekooporną – wstępne wyniki badania TRES-DEP\*

### Bipolarity in treatment-resistance depression-preliminary results from the TRES-DEP study

Tomasz Pawłowski<sup>1</sup>, Andrzej Kiejna<sup>1</sup>, Janusz K. Rybakowski<sup>2</sup>,  
Dominika Dudek<sup>3</sup>, Marcin Siwek<sup>3</sup>, Dorota Łojko<sup>2</sup>, Robert Roczeń<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

<sup>3</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

<sup>4</sup> Instytut Filozofii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu

Dyrektor: prof. dr hab. n. med. T. Buksiński

#### Summary

**Aim.** The study aimed to analyse the bipolarity features between patients with treatment-resistant depression and patients with remission of a depressive episode.

**Methods.** The population studied included patients aged 18-65 who had a diagnosis of first or recurrent major depressive disorder. Each psychiatrist included 5 consecutive patients, from all the patients he is treating, where the depressive episode was assessed as treatment-resistant (TR) and 5 consecutive patients with a depressive episode in remission (RE). One thousand and fifty-one patients entered the study: 570 in the treatment-resistant depression group and 481 in the remission group. All patients were assessed using the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) and Hypomania Checklist (HCL-32). The assessment of current depressive symptoms was done by means of a 17-item Hamilton Depression Rating Scale.

**Results.** The percentage of patients screened positive by MDQ was significantly higher in TR than in RE (13.7 vs. 5.6%  $p < 0.001$ ). Also, the percentage of patients having positive response to 14 or more items of the HCL-32 was significantly higher in TR than in RE (43.9% vs. 30.0%, respectively,  $p < 0.001$ ). The multiple logistic regression model showed that independent risk factors for treatment resistance were: bipolar features in HCL-32 scale, scoring 6 or higher on MDQ, age at first onset  $\leq 20$  years, more than three previous depressive episodes and partial remission after the previous depressive episode.

---

\*Badanie zostało wykonane w ramach grantu naukowego firmy Sanofi-Aventis Polska. Uzyskane środki finansowe posłużyły do wsparcia badania na poziomie logistycznym. Firma Sanofi-Aventis Polska nie miała wpływu na metodę badania, analizę oraz interpretację danych.

**Conclusions.** Identified independent risk factors for treatment resistance suggest possible association between bipolarity and worse response to antidepressant drugs in patients with mood disorders.

**Słowa klucze:** depresja lekooporna, dwubiegunowość, Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju, Kwestionariusz Objawów Hipomanii

**Key words:** treatment-resistant depression, bipolarity, Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32

## Wstęp

Współczynnik poprawy po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zespołów depresyjnych kształtuje się w granicach 60–70% [1, 2]. Pozostałe 30–40% pacjentów nie uzyskuje istotnej poprawy, pomimo stosowania adekwatnych dawek leków przez odpowiedni okres. Prawie połowa pacjentów nie odpowiadająca w sposób zadowalający na zastosowany lek przeciwdepresyjny reaguje korzystnie na inny lek lub terapię kombinowaną [1, 3], jednak u około 5% do 10% pacjentów pozostają istotne objawy depresyjne, pomimo wielu farmakologicznych interwencji [4]. Takie przypadki określa się mianem depresji lekoopornych. Na lekooporność mogą mieć wpływ cechy kliniczne depresji, współistniejące choroby somatyczne, cechy osobowości, sytuacja socjalna i środowiskowa, konflikty w życiu osobistym. W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia na temat dwubiegunowości jako możliwej przyczyny lekooporności. Ghaemi ze współpracownikami [5] zauważyli, że krótkoterminowy (do 4 tyg.) brak odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne był 1,6 razy częstszy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej niż jednobiegunowej. Nierozpoznana dwubiegunowość może być ważną przyczyną lekooporności. Wyniki badania Sharmy i wsp. [6] pokazują, że u większości pacjentów leczonych z powodu depresji lekoopornej (59%, N = 61) zdiagnozowano chorobę afektywną dwubiegunową (głównie typu II), natomiast 80% badanych miało cechy szeroko pojętej dwubiegunowości. Badacze ci zauważyli również, że leki przeciwdepresyjne u pacjentów z cechami dwubiegunowości mogą zmieniać obraz kliniczny (lęk, bezsenność), w związku z tym należy różnicować objawy przed leczeniem i w jego trakcie. Badania prowadzone w Polsce w ramach projektu DEP-BI wykazały, że u znacznej części pacjentów leczonych w poradniach zdrowia psychicznego z powodu epizodu depresji lub depresji nawracającej występowała choroba afektywna dwubiegunowa [7, 8]. Wśród tych pacjentów częstsze były przypadki depresji lekoopornych [9]. Pacjenci z depresją lekooporną częściej wymagają hospitalizacji. Koszty systemu opieki zdrowotnej związane z ich leczeniem są 6-krotnie większe niż pacjentów bez lekooporności [10]. Dlatego też badania poświęcone wyjaśnianiu przyczyn lekooporności mają ważne znaczenie nie tylko poznawcze, ale i praktyczne. Należy także zauważyć, że w literaturze brak jest doniesień o badaniach dużych populacji pacjentów, które skupiałyby się na spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jako przyczynie lekooporności. Fakty te skłoniły autorów do podjęcia badań na ten temat.

## Material i metoda

Badanie TRES-DEP (treatment-resistant depression) było wielośrodkowym badaniem kliniczno-kontrolnym, w którym uczestniczyło 150 psychiatrów reprezentujących

16 województw Polski. Psychiatrzy wcześniej zostali zapoznani z metodą badania oraz przeszkoleni w posługiwaniu się używanymi w nim narzędziami psychometrycznymi. Populację badaną stanowili pacjenci w wieku 18–65 lat z diagnozą epizodu depresyjnego lub zaburzeń depresyjnych nawracających. Spośród tej populacji psychiatrzy uczestniczący w badaniu włączyli 5 kolejnych pacjentów z depresją lekooporną (grupa badana) oraz 5 kolejnych pacjentów w remisji ( $\leq 7$  punktów w 17-punktowej skali Hamiltona) (grupa kontrolna). Dodatkowym kryterium włączenia do grupy kontrolnej był brak oporności na leczenie we wcześniejszych epizodach u pacjentów z diagnozą zaburzeń depresyjnych nawracających.

Lekooporność została zdefiniowana jako brak znaczącej poprawy klinicznej po co najmniej dwóch kuracjach lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi przez odpowiedni okres (minimum 4 tyg.) i w odpowiednich dawkach.

Kryteriami wyłączającymi dla obu grup były: diagnoza choroby afektywnej dwubiegunowej, leczenie lekami normotymicznymi obecnie oraz w przeszłości, uzyskanie wyniku  $> 18$  punktów w 17-punktowej skali depresji Hamiltona (to kryterium zostało wprowadzone w celu uniknięcia odpowiedzi fałszywie negatywnych w Kwestionariuszu Zaburzeń Nastroju Hirschfelda oraz w Kwestionariuszu Objawów Hipomanii Angsta), diagnoza upośledzenia umysłowego, uzależnienie od substancji psychoaktywnych z wyjątkiem nikotyny oraz poważna choroba somatyczna lub neurologiczna (np. niewydolność krążenia, cukrzyca, padaczka).

Podczas wizyty pacjenta psychiatra weryfikował kryteria włączenia i wyłączenia, zbierał wywiad za pomocą specjalnie do celów badania przygotowanego kwestionariusza oraz przeprowadzał badanie psychiatryczne. W badaniu psychiatrycznym do oceny cech dwubiegunowości wykorzystano Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju (MDQ) Hirschfelda i wsp. [11] oraz Kwestionariusz Objawów Hipomanii (HCL-32) Angsta i wsp. [12]. Ocena nasilenia objawów depresyjnych została dokonana na podstawie 17-punktowej skali depresji Hamiltona.

Kwestionariusz zaburzeń nastroju (MDQ) jest jednostronicowym kwestionariuszem samooceny składającym się z trzech części:

- 1 – krótkiego inwentarza objawowego (checklist), zawierającego 13 pytań, dotyczących objawów maniakalnych lub hipomaniakalnych w dotychczasowej historii życia pacjenta i opracowanych na podstawie kryteriów manii i hipomanii wg klasyfikacji DSM-IV; na każde z tych pytań można odpowiedzieć „tak” lub „nie”;
- 2 – pytania, czy kiedykolwiek, zawarte w inwentarzu, objawy pojawiły się jednocześnie;
- 3 – oceny stopnia zaburzenia funkcjonowania spowodowanego wymienionymi objawami.

Całkowitą punktację w MDQ otrzymuje się poprzez sumowanie odpowiedzi „tak” w inwentarzu objawowym (maksymalny wynik to 13 punktów).

Jako wynik wskazujący na cechy dwubiegunowości u dorosłej osoby przyjmuje się wynik co najmniej 7 punktów, występowanie przynajmniej dwóch objawów (hipo) maniakalnych w tym samym okresie życia oraz zaburzenie przez te objawy funkcjonowania w stopniu umiarkowanym lub poważnym.

HCL-32 jest kwestionariuszem samooceny składającym się z 7 części, zawierających następujące pytania:

1. *Proszę powiedzieć jak Pani/Pan czuje się dzisiaj w porównaniu ze swoim normalnym (typowym) nastrojem.* Pytanie służy do oceny, czy obecny stan psychiczny wpłynie na odpowiedzi z pytania 3, czyli dotyczącego objawów hipomanii.
2. *Jak czuje się Pani/Pan zwykle w porównaniu z innymi ludźmi?* Pytanie użyte zostało do oceny temperamentu, zbadania, czy pacjent nie ma trwałych cech hipertymicznych, cyklotymicznych czy depresyjnych.
3. Część ta składa się z listy pytań dotyczących występowania 32 objawów, na które osoba badana ma odpowiedzieć tak lub nie. Całkowita liczba odpowiedzi pozytywnych 14 i więcej wskazuje na cechy dwubiegunowości.

Pytania 4–7 dotyczą wpływu wyszczególnionych objawów na codzienne życie, reakcji na nie innych osób, oraz czasu ich trwania ogółem i ich liczby dni w ostatnim roku.

Kryteria włączenia spełniło 1051 pacjentów (299 mężczyzn oraz 752 kobiety) w tym 570 pacjentów do grupy badanej (depresja lekooporna) oraz 481 pacjentów do grupy kontrolnej. Obie grupy nie różniły się znamienne pod względem wieku (średnia  $47\pm 11$  vs  $46\pm 11$  lat), płci (71% vs 72,5% kobiet) oraz lat edukacji ( $13\pm 4$  vs  $13\pm 3$  lata).

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetyki.

## Wyniki

Średnia punktacja uzyskana w MDQ wynosiła dla całej populacji badanej  $3,57\pm 3,36$  punktu. W grupie pacjentów z depresją lekooporną była ona znacząco wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio  $4,33\pm 3,52$  vs  $2,66\pm 2,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Procentowy udział pacjentów, u których MDQ wskazywał na cechy dwubiegunowości, wynosił dla populacji badanej 10,2%. Odsetek ten w grupie pacjentów z depresją lekooporną był znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (13,7% vs. 5,6%;  $p < 0,001$ ).

Czynnikami zidentyfikowanymi w modelu regresji logistycznej jako zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia cech dwubiegunowości w MDQ były: choroba afektywna dwubiegunowa w rodzinie (OR = 4,04;  $p < 0,001$ ), wczesne ( $\leq 20$  roku życia) wystąpienie pierwszego epizodu depresji (OR = 3,27;  $p = 0,001$ ), brak ostatniej remisji lub niepełna ostatnia remisja (OR = 3,92;  $p = 0,01$  i OR = 3,11;  $p < 0,001$ ). Wartość predykcyjna modelu (ROC) wynosi 0,72.

Analiza wyników w skali HCL-32 wykazała, iż w grupie pacjentów z depresją lekooporną średnia punktacja była także znacząco wyższa niż w grupie kontrolnej ( $11,9\pm 8,3$  vs  $8,5\pm 7,7$ ,  $p < 0,001$ ). 37,5% populacji badanej zostało zidentyfikowanych za pomocą kwestionariusza HCL-32 jako osoby mające cechy dwubiegunowości (wynik powyżej 14 punktów). W grupie badanej odsetek ten był znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (43,9 vs 30,0%,  $p < 0,001$ ). Niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia cech dwubiegunowości w HCL-32 były: choroba afektywna dwubiegunowa w rodzinie (OR = 2,32;  $p = 0,01$ ), alkoholizm

w rodzinie (OR = 1,51; p = 0,02), wczesne ( $\leq 20$  roku życia) wystąpienie pierwszego epizodu depresji (OR = 2,78; p = 0,002), obecny wiek pacjentów pomiędzy 31 a 40 rokiem życia (OR = 2,41; p < 0,001), stan cywilny wolny (OR = 1,48; p = 0,015) oraz samowolne przerwy w leczeniu (OR = 1,43; p = 0,022). Wartość predykcyjna modelu (ROC) wynosi 0,66.

Wieloczynnikowy model logitowy, badający związek poszczególnych zmiennych z wystąpieniem lekooporności, wykazał, iż niezależnymi czynnikami związanymi z lekoopornością są: cechy dwubiegunowości (wynik powyżej 14 punktów) w HCL-32 (OR = 1,61; p = 0,008), wynik powyżej 6 punktów w MDQ (OR = 1,1; p = 0,002), wystąpienie pierwszego epizodu depresji poniżej 20 roku życia (OR = 2,30; p = 0,036), powyżej 3 epizodów depresji (od 4 do 10 epizodów depresji OR = 1,52, p = 0,031, powyżej 11 epizodów depresji OR = 2,95; p = 0,038) oraz niepełna remisja w ostatnim epizodzie (OR = 10,4; p < 0,001).

### Omówienie wyników

Pierwszą rzeczą wymagającą omówienia jest to, iż w całej grupie badanej za pomocą skal HCL-32 i MDQ stwierdzono cechy dwubiegunowości. Procentowy udział pacjentów, u których MDQ wskazywał na cechy dwubiegunowości, wynosił dla całej populacji badanej 10,2%, natomiast HCL-32 wskazał na cechy dwubiegunowości u 37,5%. W związku z tym pojawia się pytanie: czy w grupie pacjentów z diagnozą zaburzeń depresyjnych nawracających (ChAJ) lub epizodu depresyjnego mogą występować objawy hipomanii wykrywane ww. skalami? A może ich występowanie wynika z błędnej diagnozy? Wśród pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających znaleźli się pacjenci z diagnozą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dane z literatury potwierdzają możliwość występowania cech dwubiegunowości w populacji pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Porównując odsetek dwubiegunowości w naszym badaniu, zidentyfikowany za pomocą MDQ na poziomie 10,2%, z danymi innych badaczy widzimy, iż jest on u nas względnie mały. W doniesieniach waha się on od 24% [13] do 18,6% [14] i jest zbliżony z danymi z badań populacji ogólnej – 10,8% [15]. Warto także zauważyć, iż swoistość MDQ ustalona na podstawie badań walidacyjnych wynosi 0,9, co dodatkowo przemawia za prawidłowo postawionym rozpoznaniem naszym pacjentom [11]. Forty i wsp. [16] zbadali za pomocą HCL-32 pacjentów z diagnozą choroby afektywnej typu pierwszego (ChAD-I) oraz Major Depressive Disorder (MDD). Grupę z diagnozą MDD poddano dodatkowej selekcji wyłączając z niej pacjentów, u których w rodzinie występowały zaburzenia afektywne dwubiegunowe lub psychiatryczne. Pomimo tego odsetek pacjentów w grupie MDD wynosił 32,6%, co badacze skomentowali jako dowód na niedoskonałość systemu klasyfikacji DSM-IV.

Ważnym spostrzeżeniem naszego badania jest to, iż odsetki pacjentów z cechami dwubiegunowości ustalonymi na podstawie obu kwestionariuszy, oraz średnie liczby punktów były istotnie wyższe w grupie pacjentów z depresją lekooporną w porównaniu z grupą bez lekooporności, co może implikować rolę dwubiegunowości w lekooporności. Dlatego też postanowiliśmy zweryfikować tę hipotezę poprzez uwzględnienie

większości znaczących zmiennych w wieloczynnikowym modelu logitowym. Analiza danych z wywiadu oraz badania klinicznego z wykorzystaniem skal MDQ i HCL-32 pozwoliła wyodrębnić w populacji badanej cztery grupy czynników ryzyka lekooporności.

Pierwsza grupa związana jest z jakością wcześniejszej remisji – niepełna remisja w poprzednim epizodzie zwiększa ponad 10 razy niebezpieczeństwo wystąpienia lekooporności.

W drugiej grupie można umieścić czynniki związane z liczbą wcześniejszych epizodów depresji – powyżej 3 wcześniejszych epizodów jest czynnikiem zwiększającym ryzyko lekooporności, liczba epizodów depresji zawarta pomiędzy 4 a 10 zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia lekooporności o 52%, natomiast powyżej 11 epizodów zwiększa to niebezpieczeństwo prawie 3-krotnie.

W trzeciej grupie można umieścić wiek, w którym wystąpił pierwszy epizod depresji. W populacji badanej wystąpienie pierwszego epizodu depresji poniżej 20 roku życia zwiększało niebezpieczeństwo wystąpienia lekooporności ponad 2-krotnie. W literaturze wczesny wiek wystąpienia pierwszego epizodu depresji oraz wysoka nawrotowość traktowane są jako czynniki mogące świadczyć o dwubiegunowości. W badaniu DEP-BI wystąpienie pierwszego epizodu depresji poniżej 25 roku życia zwiększało od 3 do 4 razy ryzyko ChAD-I, ChAD-II oraz spektrum zaburzeń dwubiegunowych u pacjentów leczonych z powodu depresji nawracającej [8]. Akiskal i Benazzi [17] zauważyli, iż u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II występuje większa liczba epizodów depresyjnych oraz w młodszym wieku pierwszy epizod depresji w porównaniu z pacjentami z depresją nawracającą. Analizując te dwie zmienne, doszli do wniosku, iż wystąpienie pierwszego epizodu depresji poniżej 21 roku życia ma większe znaczenie w wyodrębnieniu wśród pacjentów z diagnozą depresji nawracającej podgrupy zbliżonej do ChAD-II w porównaniu z częstą nawrotowością (> 4 epizodów) [18].

Czwartą grupę stanowi punktacja w MDQ i HCL-32. Wystąpienie cech dwubiegunowości w HCL-32 (wynik powyżej 14 punktów) zwiększa ryzyko wystąpienia lekooporności o 61%. Natomiast cechy dwubiegunowości w MDQ (wynik co najmniej 7 punktów, występowanie przynajmniej dwóch objawów (hipo)maniakalnych w tym samym okresie życia pacjenta oraz zaburzenie przez te objawy funkcjonowania w stopniu umiarkowanym lub poważnym) nie były niezależnym czynnikiem ryzyka lekooporności. Szczegółowa analiza wykazała, iż zmiana punktu odcięcia z 7 na 6 punktów w MDQ, bez uwzględnienia kryteriów współwystępowania objawów oraz zaburzenia funkcjonowania, spowodowała, że stanowił on czynnik ryzyka lekooporności, zwiększając jednak niebezpieczeństwo jej wystąpienia tylko o 10%. Wyniki te wskazują, iż MDQ wydaje się mniej przydatnym narzędziem niż HCL-32 w populacji pacjentów, u których występują objawy z kręgu spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. Miller i wsp. [19] określili czułość MDQ w populacji pacjentów z ChAD-I na 69%, natomiast w populacji pacjentów z ChAD-II/NOS (zaburzenie dwubiegunowe nieokreślone) tylko na 30%. W badaniu Carty i wsp. [20] HCL-32 lepiej niż MDQ identyfikował pacjentów z ChAD-II.

## Wnioski

1. Zidentyfikowane czynniki ryzyka lekooporności: wynik powyżej 14 punktów w HCL-32, wynik powyżej 6 punktów w MDQ, wystąpienie pierwszego epizodu depresji poniżej 20 roku życia, powyżej 3 epizodów depresji oraz niepełna remisja w ostatnim epizodzie depresji – sugerują możliwy związek dwubiegunowości z lekoopornością u pacjentów z diagnozą zaburzeń depresyjnych nawracających lub epizodu depresyjnego.
2. Skala HCL-32 wykazała się lepszą przydatnością niż MDQ w identyfikacji cech dwubiegunowości w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających oraz epizodu depresyjnego.

### Черты двухполюсности у пациентов с фармакоустойчивой депрессией. Предварительные результаты исследования

#### Содержание

**Задание.** Проведение анализа черт двухполюсности среди пациентов с фармакоустойчивой депрессией в сравнение с пациентами, у которых наступила ремиссия болезни.

**Метод.** Обследованная популяция пациентов была в возрасте 18–65 лет с диагнозом эпизода депрессии или рецидивирующей депрессии. Среди этих пациентов каждый психиатр, участвующий в исследовании включил 5 очередных пациентов с фармакоустойчивой депрессией и 5 следующих пациентов при ремиссии. В сумме, в исследовании нашлось 1051 пациент, из них 570 в группе с депрессией фармакоустойчивой и 481 в группе с ремиссией. В психиатрическом исследовании для оценки черт двухполюсности использованы Глоссарий нарушений настроения Гирсфельда (КНГ) и Глоссарий гипомании по Ангсту (HCL-32). Оценка утяжеления депрессивных симптомов была проведена на основании 17-пунктовой шкалы депрессии Гамильтона.

**Результаты.** Процентное участие пациентов, у которых КНГ указывал на черты двухполюсности в группе пациентов с фармакологической устойчивостью был значительно высший в сравнение с контрольной группой (13,7% до 5,6%). В исследованной группе процент пациентов с чертами двухполюсности (результат > 14 пунктов с идентифицированными посредством HCL-32) был также значительно большим в сравнении с контрольной группой (43,9% до 30,0%,  $p < 0,001$ ). Полифакторная модель логистики, оценивающая связь отдельных изменчивых с появлением фармакоустойчивости указывала на факт, что независимыми факторами риска, связанными с фармакоустойчивостью, это черты двухполюсности в HCL-32, результат выше 6 пунктов в КНГ, появление первого эпизода депрессии перед 20 годом жизни, больше чем 3 эпизода депрессии и частичная ремиссия в последнем эпизоде.

**Выводы.** Идентифицированные факторы риска фармакоустойчивости указывают на возможную связь двухполюсности с фармакоустойчивостью у пациентов с диагнозом депрессивных нарушений с рецидивирующим течением, а также депрессивного эпизода,

### Bipolarität bei den Patienten mit therapieresistenten Depression – erste Ergebnisse der TRES-DEP-Studie

#### Zusammenfassung

**Ziel.** Die Studie hatte am Ziel die Untersuchung der Bipolarität unter den Patienten mit therapieresistenten Depression im Vergleich mit den Patienten, bei denen die Remission der Störung eintrat.

**Methode.** Die untersuchte Population bildeten die Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit der Diagnose einer depressiven Episode oder einer rezidivierenden Depression. Jeder von den Psychiatern,

die an der Studie teilnahmen, schloss aus seiner Gruppe 5 Patienten mit der therapieresistenten Depression und 5 folgende Patienten mit der Remission ein. Insgesamt wurden der Studie 1051 Patienten eingeschlossen: 570 in der Gruppe mit therapieresistenten Depression und 481 in der Gruppe mit Remission. Bei der psychiatrischen Untersuchung wurden zur Beurteilung der Eigenschaften der Bipolar-Störung angewandt: Fragebogen zur Erfassung der Störungen der Stimmungslage von Hirschfeld (MDQ) und Fragebogen zur Erfassung der Symptome von Hypomanie nach Angst (HCL-32). Die Beurteilung der Intensität der Depressionssymptome wurde nach der 17-Items Skala der Depression von Hamilton durchgeführt.

**Ergebnisse.** Der Prozentsatz der Patienten, bei denen MDQ auf Bipolare Affektive Störung hinwies, war in der Gruppe der Patienten mit therapieresistenten Depression signifikant höher als in der Kontrollgruppe (13,7% vs. 5,6%,  $p < 0,001$ ). In der untersuchten Gruppe war der Prozentsatz der Patienten mit den Eigenschaften einer bipolaren Störung (Ergebnis  $> 14$  Items), die durch HCL-32 identifiziert wurden, auch signifikant höher im Vergleich mit der Kontrollgruppe (43,9% vs. 30,0%,  $p < 0,001$ ). Mehrfaktorelles Logit-Modell, das den Zusammenhang einzelner Variablen mit der Therapieresistenz untersucht, zeigte, dass zu den unabhängigen Faktoren, die mit der Therapieresistenz verbunden sind, gehören: Eigenschaften der Bipolarität in HCL-32, Ergebnis über 6 Items in MDQ, die erste depressive Episode unter dem 20. Lebensjahr, über 3 depressive Episode und eine nicht volle Remission in der letzten Episode.

**Schlussfolgerungen.** Die identifizierten Faktoren für das Risiko der Therapieresistenz suggerieren einen möglichen Zusammenhang der Bipolarität mit der Therapieresistenz bei den Patienten mit der Diagnose der depressiven rezidivierenden Störungen und der depressiven Episode.

### **La bipolarité chez les patients souffrant de la dépression résistant au traitement – résultats préliminaires de l'étude TRES-DEP**

#### **Résumé**

**Objectif.** Analyser la bipolarité chez les patients avec la dépression résistant au traitement et la comparer avec celle des patients avec la rémission.

**Méthode.** On examine la population des patients (18-65 ans) avec un épisode de la dépression ou la dépression récurrente. Chacun des psychiatres participant à cette étude inclut 5 patients successifs avec la dépression résistante et 5 patients avec la rémission – en somme on examine 1051 patients : 570 avec la dépression résistante et 481 avec la rémission. Pour analyser la bipolarité on use the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) et Hypomania Checklist (HCL-32), pour mesurer l'intensité des symptômes dépressifs on use 17-item Hamilton Depression Rating Scale.

**Résultats.** Le pourcentage des patients avec la bipolarité (d'après les résultats de MDQ) est beaucoup plus grand dans le groupe de patients avec la dépression résistante que dans le groupe de contrôle (13,7% vs 5,6,  $p < 0,001$ ). Il en est de même d'après les résultats de HCL-32 (résultats  $> 14$  points) – 43,9% vs 30,0%,  $p < 0,001$ . Le modèle logistique multifactoriel, analysant les corrélations des facteurs particuliers et la résistance au traitement démontre que les facteurs indépendants du risque sont les suivants : bipolarité d'après l'échelle HCL-32, résultats de plus de 6 points de MDQ, premier épisode de la dépression avant l'âge de 20 ans, plus de 3 épisodes de la dépression, rémission partielle pendant le dernier épisode.

**Conclusions.** Ces facteurs identifiés du risque de la dépression résistante suggèrent la corrélation potentielle de la bipolarité avec la résistance au traitement chez les patients avec le diagnostic des troubles dépressifs.

#### **Piśmiennictwo**

1. Thase ME, Rush AJ. *Treatment-resistant depression*. W: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995, s. 1081–1097.



2. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
3. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. *Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 685–693.
4. Inoue T, Izumi T, Koyama T. *Strategy of augmentation therapy for refractory depression*. W: Okuma T, Inoue Y, Kanba S, red. *Recent advances in the research of affective disorders in Japan*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002, s. 147–151.
5. Ghaemi NS, Sachs GS, Chiou AU i in. *Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?* J. Affect. Disord. 1999; 52: 135–144.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM. *The impact of treatment resistant depression on health care utilization and costs*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63 (11): 963–971.
11. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, Calabrese J, Flynn L, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russel 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.
12. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. *The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients*. J. Affect. Disord. 2005; 88: 217–233.
13. Tafalla M, Sanchez-Moreno J, Diez T, Vieta E. *Screening for bipolar disorder in a Spanish sample outpatients with current major depressive episode*. J. Affect. Disord. 2009; 114: 299–304.
14. Calabrese JR, Muzina DJ, Kemp DE, Sachs GS, Frye MA, Thompson TR, Klingman D, Reed ML, Hirschfeld RM. *Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression*. Med. Gen. 2006; 8: 38.
15. Gorski E, Ghezzi D, Willis KC. *Factors associated with positive screens on the Mood Disorder Questionnaire in primary care*. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2006; 8: 264–268.
16. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Fraser C, Gordon-Smith K, Craddock N. *Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32)*. J. Affect. Disord. 2009; 114 (1–3): 68–73.
17. Akiskal HS, Benazzi F. *Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (7): 914–921.
18. Benazzi F, Akiskal HS. *How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity?* J. Affect. Disord. 2008; 107 (1–3): 77–88.
19. Miller CJ, Klugman J, Berv DA, Rosenquist KJ, Ghaemi SN. *Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2004; 81: 167–171.

- 
20. Carta MG, Hardoy MC, Cadeddu M, Murru A, Campus A, Morosini PL, Gamma A, Angst J. *The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample.* Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2006; 8: 2–2.

Adres: Tomasz Pawłowski  
Klinika Psychiatrii AM  
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10

Otrzymano: 10.02.2010  
Zrecenzowano: 26.05.2010  
Otrzymano po poprawie: 29.06.2010  
Przyjęto do druku: 16.07.2010