

**BADANIA NAD POTENCJALIZACJĄ LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH W
DEPRESJI LEKOOPORNEJ ZA POMOCĄ NIENASYCONYCH KWASÓW
TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3**

Praca doktorska

Lek. med. Kamila Krawczyk

Promotor

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2011

Serdecznie dziękuję Panu

Profesorowi dr hab. Januszowi Rybakowskiemu

za szczególną pomoc w nadaniu odpowiedniego kształtu mojej pracy,

za ukierunkowanie, cierpliwość, życzliwość, poświęcony czas i uśmiech.

SPIS TREŚCI

1 WSTĘP

1.1 Kwasy tłuszczowe – struktura i funkcje w organizmie człowieka

1.2 Znaczenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w etiopatogenezie zaburzeń afektywnych

1.2.1 Dane epidemiologiczne – spożycie kwasów omega-3 w diecie

1.2.2 Kwasy tłuszczowe a immunologiczna teoria depresji

1.2.3 Kwasy tłuszczowe a układ serotonergiczny i dopaminergiczny

1.2.4 Kwasy tłuszczowe a system wtórnych przekazników.

1.2.5 Kwasy tłuszczowe a inne koncepcje patogenetyczne depresji

1.3 Znaczenie kwasów tłuszczowych w leczeniu chorób afektywnych

1.3.1 Kwasy tłuszczowe w leczeniu depresji

1.3.2 Kwasy tłuszczowe w depresji poporodowej

1.3.3 Kwasy tłuszczowe a choroba afektywna dwubiegunowa

1.3.4 Kwasy tłuszczowe a zaburzenia funkcji poznawczych w chorobach afektywnych

1.4 Depresja lekooporna

1.4.1 Definicja, kryteria i uwarunkowania lekooporności

1.4.2 Postępowanie w depresji lekoopornej

2 ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

2.1 Hipotezy badawcze

3 METODYKA BADAŃ

3.1 Grupa badana

3.1.1 Sposób przeprowadzenia badania

3.1.2 Ocena psychometryczna

3.1.3 Ocena laboratoryjna

3.1.4 Szczegółowa charakterystyka pacjentów

3.2 Grupy porównawcze

3.3 Analiza statystyczna

4 WYNIKI

4.1. Grupa potencjalizowana kwasami tłuszczowymi – skuteczność kliniczna

4.2. Grupa badana – czynniki wpływające na skuteczność potencjalizacji kwasami tłuszczowymi

4.3. Wpływ dodania kwasów tłuszczowych na parametry laboratoryjne

4.4. Porównanie skuteczności potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 ze skutecznością potencjalizacji za pomocą litu lub lamotriginy.

5 OMÓWIENIE WYNIKÓW

5.1 Skuteczność kwasów omega-3 w leczeniu depresji lekoopornej

5.2 Czynniki skuteczności terapii z zastosowaniem kwasów tłuszczowych

5.3 Bezpieczeństwo stosowania kwasów tłuszczowych

5.4 Ograniczenia dotyczące wyników przeprowadzonego badania

6 PODSUMOWANIE

7 WNIOSKI

8 STRESZCZENIE

9 SUMMARY

10 PIŚMIENNICTWO

11 ZAŁĄCZNIKI

9.1. Skala Hamiltona

9.2. Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody.

1 Wstęp

1.1 Kwasy tłuszczowe – struktura i funkcje w organizmie człowieka

Lipidy stanowią obszerną grupę związków zbudowanych z atomów węgla i wodoru oraz niewielkich ilości atomów tlenu w grupach funkcyjnych. Lipidy dzielą się na tłuszcze proste (woski, mono-, di-, triacyloglicerole), tłuszcze złożone (fosfolipidy, glikolipidy, sulfolipidy) oraz pochodne lipidów (np. cholesterol, prowitamina D₃, kwasy żółciowe, hormony steroidowe). Specyficzną cechą strukturalną lipidów jest ich amfipatyczność, która wiąże się z faktem, iż cząsteczka lipidu posiada dwa końce o odmiennej charakterystyce – hydrofobową (niepolarną) oraz hydrofilową (polarną). Właściwości amfifilowe są podstawą dwuwarstwowości błon biologicznych.

Kwasy tłuszczowe dzielą się na nasycone, nie zawierające żadnego podwójnego wiązania między atomami węgla oraz nienasycone, które posiadają minimum jedno takie wiązanie. Położenie i ilość wiązań podwójnych nadaje cząsteczce kwasu tłuszczowego kształt oraz wpływa na jej funkcję strukturalną, co ma istotne znaczenie w płynności błon komórkowych.

Nie wszystkie kwasy tłuszczowe mogą być syntetyzowane de novo w organizmie ludzkim. Wprowadzenie wiązań podwójnych do struktury kwasu tłuszczowego, a więc tworzenie kwasów nienasyconych, jest procesem wymagającym obecności innych enzymów zwanych desaturazami, których zestaw występujący u ssaków pozwala na syntezę tylko niektórych związków (Nowak, 2009). Macierzystymi kwasami tłuszczowymi w rodzinie omega-3 i omega-6 są odpowiednio kwas alfa-linolenowy (alpha-linolenic acid – ALA) i kwas linolowy (linoleic acid – LA). ALA zbudowany jest z 18 atomów węgla i zawiera 3

podwójne wiązania „-C=C-” w stosunku do węgla „omega” (ω) w pozycji trzeciej, szóstej i dziewiątej. LA zbudowany jest również z 18 atomów węgla i ma dwa podwójne wiązania w stosunku do węgla omega w pozycji szóstej i dziewiątej. Są to jedyne kwasy, o których wiadomo, że są niezbędnymi składnikami pożywienia dla wielu gatunków zwierząt i dla człowieka i muszą być dostarczane w diecie, dlatego nazywa się je niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Wynika to z faktu, iż ssaki nie posiadają enzymów odpowiedzialnych za tworzenie wiązań podwójnych przy atomie węgla dalszym niż C9. Rośliny potrafią dokonywać desaturacji w pozycji $\Delta 15$ i $\Delta 12$ i to one są głównym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) z rodziny omega-3 i omega-6. Metabolizm wymienionych kwasów przekształca je w formy dłuższe (elongazy) i bardziej nienasycone (desaturazy) – głównie w wątrobie, ale także w mózgowych komórkach glejowych (Moore i wsp., 1991; Moore, 2001) Powstają wówczas m.in. kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid - EPA), kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid - DHA) i kwas gamma-linolenowy (gamma-linolenic acid - GLA).

Intensywność przemian kwasów tłuszczowych wszystkich rodzin zależy od współzawodnictwa substratowego oraz podlega regulacji na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Oznacza to, że u osób, w których diecie jest mało ryb i owoców morza (bogatych w kwasy omega-3) intensywność przemian będzie zbyt niska i poziom EPA i DHA obniży się kosztem wzrostu poziomu produktów powstałych z rodziny omega-6 i omega-9. Ma to niekorzystny wpływ na profil produkowanych eikozanoidów, o czym będzie mowa w dalszej części pracy.

ALA i LA są dostępne w diecie. ALA jest składnikiem niektórych zielonych warzyw jak również nasion, natomiast źródłem LA są orzechy, ziarna sezamu i słonecznika oraz większość olejów roślinnych. Proces wykorzystywania ALA i LA z diety jest mało efektywny

ponieważ tylko 0,2-2% ALA zawartego w oleju lnianym jest przez organizm przekształcane w EPA (Salem i wsp, 1999; Pawlowsky i wsp., 2001). Suplementy diety na bazie olejów rybnych lub tłuste ryby z zimnych wód morskich i owoce morza dostarczają kwasy omega-3 EPA i DHA bezpośrednio do organizmu (omijając blok enzymatyczny) i dlatego są najwygodniejszym źródłem tych niezbędnych czynników odżywczych. Najwięcej EPA i DHA jest w makrelach, śledziach, łososiach, nieco mniej w tuńczykach, pstrągach, dorszach i owocach morza. Ze względu na wzrastający poziom zanieczyszczenia ryb polichlorowanymi bifenydami (PCB) coraz większą uwagę zwraca się na algi, jako źródło najbezpieczniejszych kwasów omega-3.

W przypadku, gdy aktywność enzymu D6D (delta-6-desaturaza), który jest kluczowy przy przemianie ALA w EPA i DHA, jest w jakiś sposób zmniejszona lub zatrzymana, może dojść do wyraźnych niedoborów tych niezbędnych kwasów. Do czynników zmniejszających aktywność enzymu D6D należą: wysokie spożycie alkoholu, kofeina, palenie papierosów, starzenie się organizmu, wyższy poziom cholesterolu, wyższy poziom nasyconych kwasów tłuszczowych, wysokie spożycie cukrów oraz niedobory kluczowych witamin czy minerałów, takich jak cynk, chrom, kwas foliowy. Infekcje wirusowe i cukrzyca również mogą wywierać hamujący wpływ na aktywność tego enzymu.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe pełnią trzy kluczowe funkcje – strukturalną w budowie komórek, są źródłem eikozanoidów i biorą udział w transdukcji sygnału między komórkami.

Zarówno DHA jak i EPA pełnią w organizmie ludzkim niezmiernie istotne funkcje. Są one niezbędne w procesach rozwojowych i czynnościowych OUN (ośrodkowy układ nerwowy), w tym dojrzewania neuronów, ich migracji, synaptogenezy, plastyczności, neurogenezy i neurotransmisji (Pawelczyk i wsp. 2008).

Tłuszcze stanowią 50-60 % suchej masy mózgu, DHA stanowi do 50% całej frakcji błonowych fosfolipidów mózgu, w siatkówce oka – 60-80% błonowych fosfolipidów (Haag, 2003, SanGiovanni, 2005).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a zwłaszcza DHA, są niezbędnym elementem budulcowym błon plazmatycznych. Samoorganizacja lipidów wynikająca z ich budowy chemicznej (siły Van der Waalsa) ma znaczenie w utrzymaniu odpowiedniej płynności błon komórek mózgu – zwłaszcza neuronów. Płynność błon zależy od poziomu DHA, który dodatkowo przyczynia się do eliminacji cholesterolu, zwiększając tym stabilność i „upłynnienie” błony komórkowej. Kwasy tłuszczowe mają także wpływ na strukturę III-rzędową białek błonowych receptorowych i transportowych, co ma kluczowe znaczenie dla interakcji ligandów z receptorami (transmisja sygnału) a także czynności kanałów jonowych transporterów (Litman i wsp., 2001). Właściwości opisane wyżej decydują więc o reakcji komórek na sygnały zewnętrzne i ich gotowości do wszelkich interakcji międzykomórkowych.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 są także źródłem eikozanoidów mających działanie cytoprotekcyjne i przeciwzapalne. Na uwagę zasługuje fakt, że z kwasów szeregu omega-3 i omega-6 w szlaku cyklooksygenazy i lipooksygenazy powstają eikozanoidy o przeciwstawnym profilu działań. Efekt przeciwzapalny, przeciwapagacyjny i przeciwarytmiczny, a także wygaszający istniejący stan zapalny jest związany z produkcją eikozanoidów z szeregu omega-3. Natomiast z kwasów omega-6 powstają w tym samym szlaku przemian substancje o działaniu prozapalnym, proagregacyjnym i proarytmicznym. Eikozanoidy przeciwzapalne powstałe z szeregu omega-3 to prostaglandyny (PGD₃, PGE₃, PGF₃, PGI₃), tromboksan (TXA₃, TXB₃), leukotrieny (LTA₅, LTB₅, LTC₅, LTD₅, LTE₅) oraz opisane niedawno resolwiny, neuroprotektyny i marezyna (Lezak, 2004, Bannenberg i wsp.,

2007, Serhan, 2008, Hong i wsp., 2003). Neuroprotektyna D1 (NPD1) uruchamia mechanizmy m.in. hamowania ekspresji i aktywności czynników prozapalnych, hamowania pro-apoptotycznej kaspazy-3, czy stymulacji czynników anty-apoptotycznych (np. białek rodziny Bcl-2) (Bazan, 2008). Rezolwiny powstają zarówno z EPA jak i DHA i mają działanie wygaszające proces zapalny. Ostatnio wykryto grupę związków powstających z DHA będących kolejnymi mediatorami w wygaszaniu reakcji zapalnej – marezyn.

Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej współzawodnictwo substratowe oraz regulację przemian macierzystych kwasów omega-3, 6 i 9 na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, przy obniżonym poziomie omega-3 w organizmie (niska zawartości w diecie, obniżona aktywności desaturazy) można spodziewać się nasilonej reakcji zapalnej.

Metabolizm fosfolipidów błonowych jest związany z transdukcją sygnału do wnętrza komórki. Kwasy tłuszczowe pełnią bowiem rolę wtórnych przekaźników receptorów metabotropowych związanych z kompleksem białek G – w tym m.in. muskarynowych, serotoninowych, dopaminergicznych, histaminowych, adrenergicznych, glutaminergicznych, GABA-B.

Kwasy tłuszczowe są składnikiem fosfolipidów inozytowych pełniących rolę wtórnych neuroprzekaźników. Fosfatydyloinozytol błonowy jest jedynym znanym fosfolipidom, który w obecności ATP i określonych kinaz ulega fosforylacji do fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu. Następnie poprzez układ efektorowy fosfolipazy C powstają dwa wtórne przekaźniki informacji hormonalnej: 1,2-diacyloglicerol (DAG) i 1,4,5-trifosforan inozytoli (IP₃). DAG pozostaje w błonie i pełni funkcję naturalnego aktywatora kinazy białkowej C. DAG jest szybko metabolizowany z udziałem fosfolipazy A₂ bądź ulega fosforylacji do kwasu fosfatydowego, z którego ostatecznie odtwarzany jest fosfatydyloinozytol. IP₃ uwolniony z błony dostaje się do cytoplazmy i otwiera wewnątrzkomórkowe kanały

wapniowe w siateczce śródplazmatycznej, uwalniając jony Ca^{++} do cytoplazmy. Z drugiej strony IP_3 może być fosforylowany do 1,3,4,5-tetrafosforanu inozytolu (IP_4), który z kolei powoduje otwarcie kanałów wapniowych w błonie plazmatycznej komórki i umożliwia napływ pozakomórkowych jonów Ca^{++} do wnętrza komórki. Degradacja wtórnych przekźników polega na kolejnych reakcjach defosforylacji, aż do fosforanu inozytolu i inozytolu. Tę ostatnią reakcję hamują jony litu.

W badaniach wykonanych w ostatniej dekadzie szczególną uwagę poświęca się kwasom z rodziny omega-3 i omega-6, które muszą być stale dostarczane z dietą. Dane z ostatnich lat wskazują na istotne znaczenie kwasów omega-3 jako substancji o działaniu profilaktycznym i terapeutycznym w wielu schorzeniach, w tym także w leczeniu zaburzeń afektywnych.

1.2 Znaczenie kwasów tłuszczowych w etiopatogenezie zaburzeń afektywnych.

1.2.1 Dane epidemiologiczne – spożycie kwasów omega-3 w diecie.

Dane epidemiologiczne wskazują na zależność między spożyciem ryb w poszczególnych regionach świata, a występowaniem depresji (Tanskanen i wsp., 2001). Zwiększona zachorowalność na depresję ma miejsce w regionach, w których występuje niskie spożycie kwasów omega-3 (Weissman i wsp., 1996). W swej przekrojowej analizie Hibbeln (1998) opisał silną negatywną korelację między spożyciem ryb a występowaniem depresji wśród populacji różnych narodowości. Zależność taka dotyczyła także depresji poporodowej. W tym samym artykule wskazał również na odwrotną zależność między poziomem DHA w mleku matki, a objawami depresji poporodowej.

Pomiar stężenia kwasów omega-3 w organizmie człowieka - w osoczu, błonach erytrocytów oraz w tkance mózgowej – stanowi retrospektywną ocenę ilości spożywanych EPA i DHA. Stężenia badane w osoczu i krwinkach czerwonych są odzwierciedleniem spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w ostatnich kilku tygodniach w przeciwieństwie do stężenia w mózgu, które odzwierciedla okres znacznie dłuższy .

W depresji występuje obniżony poziom kwasów omega-3. Maes i wsp. (1996, 1999) opisali negatywną korelację między stopniem ciężkości depresji a poziomem omega-3 w błonach erytrocytów. W kilku kolejnych badaniach (Adams i wsp., 1996, Edwards i wsp., 1998, Peet i wsp., 1998, Tiemier i wsp., 2003) stwierdzono, że u pacjentów z depresją występuje podwyższony stosunek kwasów omega-6 do omega-3 oraz niskie całkowite stężenie kwasów omega-3 w fosfolipidach błon komórkowych. Sugeruje to ścisły związek depresji z deficytem kwasów omega-3, a niektórzy uważają, że taki deficyt może stanowić biochemiczny marker depresji (Baghai i wsp., 2010). Deficyt ten jest kompensowany przez zwiększenie stężenia

jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów omega-6 w fosfolipidach błon komórkowych. Zmiany w zakresie stężenia poszczególnych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej wpływają na jej płynność, a w konsekwencji na strukturę i funkcje enzymów błonowych i kanałów jonowych, odpowiedzialnych za szereg ważnych procesów fizjologicznych.

Ostatnio przeprowadzono badania uwzględniające ocenę stężenia kwasów omega-3 w tkance tłuszczowej w okresie 1 do 3 lat (Mamalakis i wsp., 2002, 2004). Opisano negatywną korelację między poziomem omega-3 a występowaniem depresji.

Nie wszystkie badania potwierdzają jednak związek między spożyciem omega-3 a zaburzeniami nastroju. Niedawne badanie przekrojowe na podstawie danych zebranych w latach 1985 i 1988, dotyczące palących papierosy mężczyzn wskazują, że osoby zgłaszające niepokój lub obniżenie nastroju spożywały duże ilości zarówno omega-3 jak i omega-6 (Hakkarainen i wsp., 2004). W kolejnym dużym badaniu z całej populacji starszych mężczyzn w wieku 50-69 lat, nie stwierdzono związku między spożyciem kwasów tłuszczowych omega-3 lub konsumpcji ryb, a obniżeniem nastroju, występowaniem depresji, czy samobójstwa (Hakkarainen i wsp., 2004a). Istnieje jednak wiele czynników kulturowych, gospodarczych i społecznych, które mogą wpływać na tego typu wyniki. Wpływ diety na występowanie zaburzeń nastroju jest tylko jednym z wielu czynników mogących mieć znaczenie w patogenezie depresji.

Interesującej metaanalizy 14 badań oceniających stężenia kwasów omega-3 w osoczu i krwinkach czerwonych dokonał Lin i wsp. (2010). Metaanaliza objęła w sumie 3318 pacjentów (648 z epizodem depresji i 2670 z grupy kontrolnej), u wszystkich osób badano stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6. Wyniki jednoznacznie potwierdziły obniżenie stężenia EPA, DHA i całkowitego stężenia kwasów omega-3 w osoczu bądź

erytrocytach w stosunku do grupy kontrolnej. Nie było natomiast znaczących różnic w zakresie stężeń kwasów omega-6 a także kwasu arachidonowego.

Rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 oraz ich wzajemnych proporcji wykazano w badaniu obejmującym 166 dorosłych wolontariuszy bez zdiagnozowanych zaburzeń psychicznych. Zmierzono u nich stężenie w surowicy kwasów omega-3 (EPA i DHA) oraz kwasu omega-6 (AA). Określono także poziom neurotyzmu oraz zbadano nasilenie depresji przy użyciu Skali Depresji Becka. Osoby z obniżonym nastrojem (10 i więcej punktów w Skali Depresji Becka) cechowały się wyższym stężeniem AA i wyższym stosunkiem AA:EPA niż badani z niższym wynikiem. Zaobserwowano także wyższy poziom neurotyzmu u osób ze znamienne wyższym stężeniem AA.

1.2.2 Kwasy tłuszczowe a immunologiczna teoria depresji

Kolejny mechanizm związany z rolą kwasów tłuszczowych wiąże się z tzw. makrofagową (immunologiczną) teorią depresji (Smith, 1991, Maes i wsp., 1995). W myśl tej teorii chorzy na depresję cechują się wzmożoną odpowiedzią systemu immunologicznego, m. in. zwiększoną sekrecją prozapalnych cytokin i eikozanoidów (Lieb i wsp., 1983; Maes i wsp., 1995; Smith, 1991, Song i wsp., 1998). Kwasy omega-3 EPA i DHA wpływają na zmniejszenie produkcji zapalnych cytokin z kwasu arachidonowego. Dzieje się tak przez współzawodnictwo tych kwasów z kwasem arachidonowym o inkorporację do błony fosfolipidów, w wyniku czego dochodzi do obniżenia poziomu kwasu arachidonowego, zarówno w komórkach jak i w osoczu. EPA współzawodniczy natomiast z kwasem arachidonowym w szlaku cyklooksygenazy hamując produkcję prozapalnych eikozanoidów, m.in. prostaglandyny E2 i tromboksanu B2. DHA oraz EPA także hamują sekrecję prozapalnych cytokin, takich jak interleukiny 1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferon gamma (IFN) oraz czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor - TNF alfa). Su i wsp. (2008) opisuje z kolei hamujący wpływ EPA na fosfolipazę A2 będącą kluczowym enzymem przy produkcji prozapalnych eikozanoidów z AA.

Cytokiny takie jak IL-1, IL-6, TNF- α pobudzają bezpośrednio oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i uwalnianie kortykoliberyny (Blalock, 1989; Reichlin, 1993, Bazan, 2005, Calder, 2006). Zwiększone stężenie glikokortykosteroidów oraz kortyzolu prowadzi do obniżenia poziomu serotoniny (Capuron i wsp., 2003), obniżenia gęstości receptorów 5-HT1A, zwiększenia gęstości receptorów 5-HT2 w wyniku czego pojawia bądź nasila się depresja. Większe zmiany w zakresie reakcji ostrej fazy i sekrecji cytokin prozapalnych mogą być związane z opornością depresji na leczenie farmakologiczne (Ryś i wsp., 2007). Badania neurobiologiczne wykonane w latach 1990-tych w ośrodku poznańskim

potwierdziły związek między depresją a cechami nadmiernej aktywacji układu immunologicznego o charakterze zapalnym. (Służewska i wsp., 1996).

1.2.3 Kwasy tłuszczowe a układ serotonergiczny i dopaminergiczny

Wiele danych wskazuje, że kwasy tłuszczowe mają związek z aktywnością układu serotonergicznego i dopaminergicznego (Hibbeln, 1995; Maes i wsp., 1996, Song i wsp., 2007, 2008). Badania przeprowadzone na ludziach (Hibbeln i wsp., 1998a; Hibbeln, 1998; Hibbeln i Salem, 2001) i na zwierzętach (Delion i wsp, 1994; Kodas i wsp, 2004, Chalon 2001, Chalon 2006, Zimmer i wsp. 2002) wykazały wpływ kwasów omega-3 na funkcje receptorów, poziomy neuroprzekazników czy też ich metabolizm. U szczurów z obniżonym poziomem kwasów omega-3 w diecie opisano wzrost gęstości receptorów serotoninowych 5HT_{A2} w korze czołowej o 44% (Delion i wsp. 1994). Podobne obserwacje zostały wcześniej opisane u osób, które popełniły samobójstwo (Stanley i Mann, 1983). Hibbeln i wsp. (1996) także podkreślają potencjalny związek pomiędzy niskim stężeniem omega-3 DHA oraz niską koncentracją kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-hydroxyindolacetic acid - 5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badali oni 176 pacjentów, w tym 49 osób zdrowych, 88 osób z wczesnym i 39 osób z późnym początkiem alkoholizmu. Interpretacja tych badań sugeruje, że zwiększone spożycie kwasów omega-3 może powodować wzrost stężenia 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, co z kolei zmniejsza gwałtowne i impulsywne zachowania – zwłaszcza u osób nadużywających alkoholu.

5-HIAA jest głównym metabolitem serotoniny. Obniżony poziom 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje ze zwiększonym ryzykiem popełnienia samobójstwa (Roy i wsp., 1991). Niskie stężenie 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się u osób po gwałtownych próbach samobójczych, w stanach agresji, osłabienia kontroli impulsów (Mann, 1995), zwłaszcza u chorych z depresją, schizofrenią, uzależnieniem od alkoholu i zaburzeniami adaptacyjnymi. Może to sugerować, iż niskie stężenia kwasów omega-3 zwłaszcza DHA jest związane z osłabieniem neuroprzekaznictwa serotonergicznego.

Mingming i wsp. (2004) opisali, iż niski poziom EPA i DHA w błonach erytrocytów jest jednym z czynników ryzyka podjęcia próby samobójczej.

Badacze zwracają również uwagę na rolę układu adrenergicznego. Badania sekcyjne ofiar samobójstw wykazały obniżenie liczby neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym (Arango i wsp. 1996), wyższy poziom hydroksylazy tyrozyny w pniu mózgu (enzym związany z syntezą noradrenaliny) oraz obniżenie poziomu postsynaptycznych receptorów adrenergicznych w korze mózgowej (Ordway 1997). Wyniki te mogą wskazywać na zwiększoną reakcję stresową przed popełnieniem samobójstwa, związaną z nadmiernym wydzielaniem noradrenaliny, wtórnym wzrostem aktywności hydroksylazy tyrozynowej oraz zmniejszeniem ilości postsynaptycznych receptorów adrenergicznych w korze mózgu (Mann, 2002). Spadek poziomu noradrenaliny może prowadzić do poczucia beznadziei i w konsekwencji do zachowań samobójczych (Mann, 2003). Wpływ noradrenaliny (NA) na samobójstwo nie został dokładnie zbadany, ale niepokój i znaczne pobudzenie jest związane z nadreaktywnością układu noradrenergicznego. Wiąże się to ze wzrostem ryzyka popełnienia samobójstwa (Fawcett i wsp., 1997). Badacze zakładają iż kwasy tłuszczowe omega-3 mogą zapobiegać nadmiernemu wyrzutowi NA oraz jej wyczerpaniu. Związek pomiędzy suplementacją kwasów tłuszczowych omega-3 a ryzykiem podjęcia próby samobójczej może więc być częściowo wyjaśniony przez stabilizację centralnego systemu noradrenergicznego poprzez zapobieganie wyczerpania NA.

Wiele badań potwierdza, że stres aktywuje układ dopaminergiczny. Szczególny rodzaj stresu, jakim jest reakcja zapalna pobudza (np. przez IL-1 β) zewnątrzkomórkową koncentrację metabolitów dopaminy w jądrze połączeniowym (nucleus accumbens, NAc), zwłaszcza w korze NAc. W porównaniu do rdzenia NAc kora ma większy związek z układem nagrody, motywacji i odpowiedzią na stres (Nestler i wsp., 2002). Prozapalną cytokiną IL-1 może obniżać libido, zaburzać interakcje społeczne, podwyższać stężenie glikokortykosteroidów,

nasilać anhedonię, lęk, niepokój (Anisman i wsp., 2002). EPA osłabia działanie IL-1 w tym efekty tej cytokiny w układzie dopaminergicznym (zmiany stężeń metabolitów dopaminy w jądrze pólężącym). Su i wsp (2008) opisują hamujący wpływ EPA na aktywność fosfolipazy A2 (PLA2) będącej kluczowym enzymem na drodze produkcji PGE2 z kwasu arachidonowego. Blokując PLA2 obniża poziom prozapalnych eikozanoidów z AA oraz obniża poziom glikokortykosteroidów . Wpływ IL-1 na układ dopaminergiczny można porównać do reakcji na stres (Song i wsp., 1999, Anisman i wsp., 2002, Dunn, 2000).

1.2.4 Kwasy tłuszczowe a system wtórnych przekaźników.

Kwasy tłuszczowe wpływają na przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe związane z takimi wtórnymi przekaźnikami, jak cykliczny adenylozomonofosforan (cAMP) oraz system fosfatydyloinozytolu (McNamara i wsp. 2006, Vaidyanathan i wsp., 1994, McNamara i wsp., 2006). Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej postuluje, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może odgrywać rolę nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów (Horrobin i Benne, 1999). Wpływ kwasów omega-3 na stabilizację nastroju może następować poprzez mechanizmy hamowania systemu fosfatydyloinozytolu (Leviel i Naquet, 1997; Sanders-Bush i wsp., 1990). EPA i DHA wywierają podobny wpływ modulujący na szlak przepływu sygnału w tym systemie, jak sole litu czy walproinianu, co zostało stwierdzone w badaniach na zwierzętach (Carraro i Mostofsky. 1994; Stoll, i wsp., 1996). W chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje prawdopodobnie wzmożona aktywność systemu fosfatydyloinozytolu, co jest połączone z szybkim uwalnianiem wapnia i aktywacją licznych procesów komórkowych, mogących odgrywać rolę w patogenezie stanów maniackalnych (Dubovsky i wsp., 1994). Badania na zwierzętach wskazują również, że kwasy omega-3 wywierają modulujący i hamujący wpływ na kanały jonowe zależne od wapnia (Pele i wsp., 1998; Xiao i wsp., 1997).

Lit i walproinianu, a także EPA i DHA wywierają hamujący wpływ na aktywność kinazy białkowej C (protein kinase C - PKC), która jest zależna od wapnia i fosfolipidów. PKC odgrywa ważną rolę w pre- i postsynaptycznej regulacji transmisji sygnału, przez wpływ na uwalnianie neuroprzekaźników, funkcjonowanie receptorów, kanałów jonowych, pobudliwość neuronalną oraz ekspresję genów. Basselin i wsp. (2010) badali wpływ litu na stężenia metabolitów kwasu arachidonowego u szczurów. Okazało się, iż dodanie litu powoduje odwrócenie aktywności produkcji eikozanoidów z AA i wzrost stężenia 17-

hydroksy-DHA. Powyższe badanie po raz pierwszy wskazuje na nowe i potencjalnie ważne działanie litu mające związek z metabolizmem kwasów z rodziny omega-3.

1.2.5 Kwasy tłuszczowe a inne koncepcje patogenetyczne depresji

Logan (2003) wskazuje również na związek między kwasami tłuszczowymi omega-3 a czynnikiem neurotrofowym pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor, BDNF). Opisuje zależność pomiędzy niskim spożyciem kwasów omega-3 a obniżeniem stężenia BDNF.

Leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać stężenie BDNF (Filuś i Rybakowski, 2009), podczas gdy dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe oraz stres hamują produkcję tej neurotrofiny (Molteni i wsp., 2002, Molteni i wsp., 2004, Wu i wsp., 2003). BDNF jest związany ze wzrostem i plastycznością neuronalną a jego poziom koreluje z nasileniem depresji (Nestler i wsp., 2002, Russo-Neustadt i wsp., 2005, Fossati i wsp., 2004). Mechanizmy wewnątrzkomórkowe, w które zaangażowany jest BDNF związane są z drogami transdukcji sygnałów w komórce, między innymi z kaskadą kinazy białkowej aktywowanej przez miogen (MAPK) oraz kaskadą związaną z c-AMP- CREB (Filuś i Rybakowski, 2005).

Rao i wsp (2007) opisali zależność między niedoborem kwasów omega-3 w diecie a obniżoną ekspresją BDNF w korze czołowej szczurów. Badania wykazały także obniżenie aktywności białka wiążącego się z elementem odpowiedzi na c-AMP (CREB - cAMP response element-binding) oraz kinazy aktywowanej miogenem p-38 (MAPK). CREB posiada dobrze udokumentowaną rolę w plastyczności neuronalnej i długoterminowym tworzeniu pamięci w mózgu.

Znany jest również związek pomiędzy chorobami układu krążenia a depresją. Wspólnym mianownikiem może tutaj być także rola kwasów tłuszczowych omega-3 (Schins A i wsp.

2007, Amin i wsp., 2008, Aupperle i wsp., 2008, Baghai i wsp., 2010). Depresja występująca w przebiegu zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca jest związana z istotnym

obniżeniem stężenia kwasów omega-3 w osoczu, zwłaszcza DHA (Frasure-Smith i wsp., 2004).

Ponadto podwyższony poziom homocysteiny (czynnik ryzyka chorób układu krążenia) ma związek z nadmiarem kwasów tłuszczowych omega-6 występujących w diecie badanej populacji (Assies i wsp., 2004). Niedobory omega-3, witaminy B12 oraz kwasu foliowego a także nadmiar nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego są również powodem hyperhomocysteinemii. U ok. 50% pacjentów z depresją stwierdza się zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy, co z kolei powoduje zmniejszenie S-adenozylometioniny i w konsekwencji zaburzenia metylacji, związanej z metabolizmem neuroprzekazników (np. serotoniny), fosfolipidów i mieliny. Hiperhomocysteinemia prowadzi także do aktywacji receptorów NMDA i uszkodzenia śródbłonna naczyń oraz wpływa na stres oksydacyjny, co zwiększa neurotoksyczność i przyczynia się do powstawania różnych zaburzeń, w tym depresyjnych (Karakuła i wsp., 2009, Graban i Ryglewicz, 2004, Bolander-Gouaille i Bottiglieri, 2003).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają także wpływ na zmiany w ekspresji genów (Kitajka, 2002, Kuperstein i wsp., 2008, Rao i wsp., 2007), a także biorą udział w procesach wzrostu komórek nerwowych (Calderon i Kim, 2004, Darios i Davletov, 2006) i ochronie przed apoptozą (Mukherjee i wsp., 2007).

Opisano także obniżony wychwyt, transport i utylizację glukozy w mózgach szczurów, u których występuje duży deficyt kwasów omega-3 w diecie (Vaidyanathan i wsp., 1994, Ximenes i wsp., 2002, Pifferi i wsp., 2005). Badania na zwierzętach korespondują z obniżeniem aktywności funkcjonalnej neuronów (mierzonej przepływem krwi i metabolizmem glukozy) u pacjentów z depresją (Perico i wsp., 2005, Kimbrell i wsp., 1999).

Liperoti (2009) w obszernym podsumowaniu na temat roli kwasów tłuszczowych omega-3 w depresji zwraca uwagę na ostatnie doniesienia dotyczące interakcji między niedoborami w diecie oraz predyspozycją genetyczną w zakresie aktywności niektórych enzymów (Ross, 2007). Niskie spożycie omega-3 w diecie tylko częściowo tłumaczy niedobory kwasów tłuszczowych w mózgu u pacjentów z depresją. Zmiany metabolizmu nienasyconych kwasów tłuszczowych mogą być bowiem związane z nieprawidłową aktywnością wewnątrzkomórkowej fosfolipazy A2 (cytosolic phospholipase A2, cPLA2) oraz enzymu syntetyzującego CoA ligazy 4 (fatty acid CoA ligase 4). cPLA2 jest zależna od jonów Ca i jest zaangażowana w procesy sygnalizacji komórkowej, w tym np. w reakcji zapalnej. CoA ligaza 4 z kolei bierze udział w procesie syntezy fosfolipidów. Zaburzenia aktywności tych enzymów miałyby więc bezpośredni wpływ na nieprawidłowy metabolizm kwasów omega-3. Badania molekularne potwierdzają hipotezę genetycznie uwarunkowanych zaburzeń syntezy fosfolipidów u pacjentów z epizodem dużej depresji (Ross, 2007, Papadimitriou i wsp., 2003, Pae i wsp., 2004, Covault i wsp., 2004).

Kolejna hipoteza łącząca kwasy omega-3 z depresją dotyczy korelacji niedoborów w diecie oraz osoczu u osób z otępieniem i zaburzeniami funkcji poznawczych (Issa i wsp., 2006, Cole i wsp., 2006). Depresja jest bowiem związana zarówno z zaburzeniami funkcji poznawczych jak i z zaburzeniami pamięci, uwagi i koncentracji, jest także czynnikiem ryzyka dla choroby Alzheimera (Palmer i wsp., 2007, Green i wsp., 2003, Fisher i wsp., 2008). W związku z tym Liperoti i wsp. (2009) zakładają, iż obniżenie poziomu kwasów omega-3 w depresji jest bezpośrednio związane z ich rolą w patogenezie zaburzeń poznawczych.

1.3. Znaczenie kwasów tłuszczowych w leczeniu chorób afektywnych

1.3.1. Kwasy tłuszczowe w leczeniu depresji

Dane wskazujące na niskie stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 w depresji stały się podstawą do prób stosowania tych substancji w leczeniu depresji, zwłaszcza potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych.

Jedna z metaanaliz (Lin i Su, 2007) uwzględniła 10 randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z użyciem kwasów omega-3 w leczeniu epizodu depresji zarówno w przebiegu zaburzeń afektywnych jedno- jak dwubiegunowych. Kwasy omega-3 były dodawane do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego, normotymicznego czy przeciwpsychotycznego.

Stolli *wsp.* (1999) podawali przez 16 tygodni EPA w dawce 6.2g i DHA w dawce 3.4g 30 pacjentom z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową I lub II typu. Z aktualnym epizodem depresji było 4 pacjentów w grupie z suplementacją kwasami omega-3 oraz 7 pacjentów w grupie z placebo. Wszyscy otrzymywali standardowe leczenie normotymiczne i przeciwdepresyjne. U wszystkich 4 pacjentów w pierwszej grupie uzyskano remisję objawów. W grupie, w której stosowano placebo zaobserwowano nasilenie depresji. Nements *i wsp.* (2002) zastosowali EPA w dawce 2g przez 4 tygodnie u 20 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji (wg DSM IV) również z korzystnym efektem. Depresja była mierzona skalą Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS) i wynosiła średnio 22.3 w grupie z placebo oraz 24 w grupie z użyciem kwasów omega-3. Po 4 tygodniach leczenia średnia punktacja mierzona HDRS wynosiła odpowiednio 20 oraz 11. Wyraźna jest zatem różnica między obiema grupami. Pett i Horrobin (2002) porównali skuteczność dodania do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego różnych dawek EPA (1g, 2g i 4g) u pacjentów z

rozpoznanym epizodem depresji. Przez 12 tygodni podawano 70 pacjentom wymienione dawki kwasów omega-3 lub placebo. Wykazano przewagę omega-3 w dawce 1,2g w porównaniu z placebo, mierzona znaczącym zmniejszeniem nasilenia depresji przy użyciu skali HDRS oraz skali depresji Montgomery-Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS). Dla dawki 2g i 4g nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie. Marangell i wsp. (2003) stosowali DHA w dawce 2g u 35 pacjentów z dużą depresją (wg DSM IV) i w tym badaniu nie zaobserwowano różnic w stosunku do placebo. Su i wsp. (2003) użyli kombinację omega-3 EPA 4.4g oraz DHA 2.2g u 22 pacjentów z epizodem depresji. Badanie trwało 8 tygodni, a nasilenie depresji mierzone HDRS było znacząco niższe w grupie z zastosowaniem kwasów omega-3. Silvers i wsp. (2005) zastosowali niskie dawki EPA 0.6g i DHA 2,4 g u 77 pacjentów z epizodem depresji. Nie stwierdzono różnicy w stosunku do placebo. Wreszcie Frangou i wsp. (2006) użyli EPA w dawce 1g i 2g u pacjentów z rozpoznaną depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Grupy pacjentów liczyły odpowiednio 37 i 38 osób. Przewaga omega-3 nad placebo w postaci istotnie większego obniżenia punktacji w HAM-D dotyczyła tylko dawki 1g. Dla dawki 2g EPA nie wykazano różnicy w porównaniu do placebo. Podsumowując, metaanaliza wyników 10 badań, którymi objęto 329 pacjentów wykazała skuteczność potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego przy użyciu kwasów typu omega-3 (Lin i Su, 2007).

Metaanaliza wykonana przez Freeman i wsp. (2006) również potwierdza skuteczność augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3.

Biorąc pod uwagę wyniki omówionych badań należy stwierdzić, że wyższe dawki EPA >1g miały znacząco większą efektywność w porównaniu z placebo, czego nie można powiedzieć o niskich dawkach <1g/d oraz DHA. Na uwagę zasługuje fakt, iż dodanie kwasów omega-3 do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego jest skuteczne, dobrze tolerowane i

bezpieczne. Pacjenci zgłaszali niewielką ilość objawów ubocznych, głównie rybny posmak, łagodne zaburzenia gastryczne, luźne stolce.

Pewną niespójność przedstawionych wyników można tłumaczyć zróżnicowaniem nasilenia epizodu depresji, stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego, zmiennym stosunkiem EPA/DHA, czasem trwania badania a także samym faktem epidemiologicznych różnic w spożyciu ryb w badanych populacjach.

Kolejna metaanaliza 28 badań z użyciem kwasów omega-3 potwierdza wyższą skuteczność EPA niż DHA w leczeniu depresji (Martins, 2009). Martins zwraca uwagę na fakt, iż korzyści z zastosowania kwasów omega-3 są większe u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi oraz z epizodem depresji ciężkiej w porównaniu do epizodu o nasileniu umiarkowanym i łagodnym. Podobnie pacjenci z cechami przewlekłego zmęczenia a także z depresją atypową nie uzyskiwali poprawy po zastosowaniu kwasów tłuszczowych. Kolejnym argumentem przemawiającym za korzystnym wpływem WKT było zastosowanie kwasów w celach terapeutycznych, w przeciwieństwie do profilaktycznych oraz jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego, w porównaniu z monoterapią. Istotne znaczenie ma także rodzaj suplementacji w zakresie stosunku EPA do DHA. Nie potwierdzono skuteczności DHA w monoterapii.

Jednakże dwie inne metaanalizy (Appleton i wsp., 2006, Rogers i wsp., 2008) uwzględniające zastosowanie kwasów tłuszczowych EPA i DHA w leczeniu zaburzeń nastroju nie są już tak optymistyczne. Ocena wpływu kwasów omega-3 na poprawę nastroju jest według badaczy trudna do podsumowania i oceny ze względu na znaczną różnorodność wyników. Ogólnie jednak badacze, zwracają uwagę na potencjalną korzyść z zastosowania kwasów omega-3 w leczeniu depresji o ciężkim nasileniu.

Za korzystnym wpływem kwasów omega-3 przemawia także jedno z ostatnio opublikowanych badań wykonanych u pacjentów z depresją powyżej 60 roku życia . Badanie było randomizowane , z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo i trwało dwa miesiące. Brało w nim udział czterdzieści sześć chorych na depresję kobiet w wieku 66-95 lat, mieszkających w domach opieki z okolicy Włoch. Pacjentki w grupie eksperymentalnej (22 kobiety) otrzymywały kwasy omega-3 w dawce 2,5 g / dobę (1,67 g EPA i DHA 0,83 g), druga grupa (24 kobiety) otrzymywała placebo. Nasilenie depresji oceniano przy pomocy Geriatrycznej Skali Depresji (Geriatric Depression Scale-GDS). Oceniano także jakość życia przy pomocy 36-punktowej Skali Jakości Życia Uwarunkowanej Stanem Zdrowia (Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) a także zmiany stężenia profilu fosfolipidów w błonach erytrocytów. Wszystkie parametry zostały ocenione przed i po okresie leczenia 8 tygodni. Średnie nasilenie punktacji w GDS po 2 miesiącach obniżyło się znacznie tylko dla grupy z zastosowaniem omega-3. Poprawa nastroju korelowała ze wzrostem stężeń EPA i DHA w błonach erytrocytów. Wykazano, iż suplementacja kwasami omega-3 u starszych pacjentek z zaburzeniami nastroju zmniejsza występowanie objawów depresji, poprawia profil kwasów tłuszczowych we krwi, co jest związane z poprawą ich zdrowia i jakości życia (Rondanelli i wsp, 2011)

Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji obserwowano także w depresji poporodowej (Chiu i wsp., 2003, Su i wsp., 2008), depresji u dzieci (Nements i wsp., 2006), w depresji u osób starszych (Rondanelli i wsp., 2010) w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Frangou i wsp., 2006) a także depresji towarzyszącej chorobie Parkinsona (da Silva i wsp., 2008).

1.3.2 Kwasy tłuszczowe a depresja poporodowa

W depresji poporodowej występuje obniżony poziom kwasów tłuszczowych zarówno w mleku matki jak i w surowicy krwi. Otto i wsp. (2003) oznaczyli poziom fosfolipidów w osoczu u kobiet rodzących oraz w 32 tygodniu po porodzie. U kobiet, u których wystąpiły zaburzenia nastroju stwierdzono niższy stosunek DHA do kwasów omega-6.

Pilotażowe badania typu otwartego przeprowadzone przez Freemana i wsp. (2006) sugerują dobrą tolerancję oraz potencjalne korzyści stosowania kwasów tłuszczowych w leczeniu depresji poporodowej. Badaniem tym objęto 16 kobiet ze stwierdzoną depresją okołoporodową, którym podawano EPA i DHA w różnych dawkach 0,5g (N=6), 1,4g (N=3) oraz 2,8g/d (N=7). Stosunek EPA do DHA wynosił 1.5:1. Po 8 tygodniach leczenia w trzech grupach chorych stwierdzono zmniejszenie nasilenia depresji ocenianej przy pomocy Edynburskiej Skali Depresji Poporodowej (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) o 52% oraz w skali Hamiltona o 49 %.

Llorente i wsp. (2003) podawali 138 zdrowym kobietom DHA (w dawce 200mg/d) lub placebo przez 4 miesiące, począwszy od porodu. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, jeśli chodzi o nasilenie depresji, co wskazywałoby na brak działania profilaktycznego kwasów omega-3 w tym zakresie. Jednak zwraca uwagę fakt, że suplementacja DHA była rozpoczęta pod koniec ciąży lub po porodzie, być może za późno, aby skutecznie zapobiegać depresji poporodowej. Podobnie Marangell i wsp. (2004) nie potwierdzili skuteczności kwasów omega-3 w działaniu profilaktycznym zapobiegającym wystąpieniu depresji poporodowej. W grupie 7 pacjentek, u których wystąpił epizod depresji po poprzedniej ciąży, rozpoczynano podawanie kwasów omega-3 między 34 a 36 tygodniem ciąży w kombinacji EPA i DHA w dawce 2,96 g/d. U 4 pacjentek pojawił epizod depresji mimo stosowanej suplementacji.

Borja-Hart i Marino (2010) dokonali przeglądu siedmiu klinicznych badań z użyciem kwasów tłuszczowych omega-3 w celu zapobiegania lub leczenia depresji okołoporodowej. Wyniki były statystycznie znaczące tylko w trzech próbach (były cztery badania z randomizacją kontrolowane placebo oraz trzy badania otwarte).

Tak więc, mimo obiecujących danych, w celu określenia roli omega-3 w leczeniu i profilaktyce depresji poporodowej, wymagane są kolejne, poprawne metodologicznie badania, wykonane na większej grupie kobiet. Wyniki dotychczasowych badań, w których oceniano wpływ suplementacji kwasów omega-3 u kobiet w ciąży i po porodzie jako monoterapii w leczeniu zaburzeń nastroju, dają obiecujące wyniki w odniesieniu do ich działania leczniczego, nie potwierdzają jednak działania profilaktycznego.

1.3.3 Kwasy tłuszczowe a choroba afektywna dwubiegunowa

Działanie kwasów tłuszczowych omega-3 zapobiegające nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, jak również określenie odpowiedniej dawki nie zostało jeszcze wystarczająco potwierdzone. Badania, które przeprowadzili Stoll i wsp. (1999) obejmowało 30 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy byli randomizowani do grupy z EPA/DHA 6,2 / 3,4 g/d oraz placebo. Badanie trwało 4 miesiące, a pacjenci otrzymujący kwasy omega-3 pozostali w remisji znacząco dłużej niż pacjenci otrzymujący placebo.

Frangou i wsp. (2006) zastosowali EPA w dawce 1 i 2g na dobę u 75 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi przez 12 tygodni jako dodatek do stosowanego leczenia. Grupy były kontrolowane placebo. EPA miał istotnie większy wpływ w porównaniu z placebo na poprawę objawów depresji, jednak nie miało to związku z dawką.

Osher i wsp. (2005) przeprowadzili badanie otwarte na 12 pacjentach z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową z aktualnym epizodem depresji. Dodawali oni do stosowanego leczenia EPA w dawce 1.5 do 2g na dobę przez 6 miesięcy. Poprawa nastąpiła u 8 z 10 pacjentów, którzy ukończyli pierwszy miesiąc leczenia.

W badaniach, które przeprowadzili Keck i wsp. (2003a i 2003), stosowano EPA 6g/d lub placebo przez 4 miesiące u 59 pacjentów z chorobą dwubiegunową oraz u 62 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi z szybką zmianą faz. EPA były dobrze tolerowane w obu badaniach, jednak nie odnotowano różnic pomiędzy efektami EPA oraz placebo.

1.3.4. Kwasy tłuszczowe a zaburzenia funkcji poznawczych w chorobach afektywnych

Częstym problemem są zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu depresji. W okresie nasilenia jej objawów u chorych występuje osłabienie wielu funkcji poznawczych w tym ogólna sprawność intelektualna, pamięć, zdolność uczenia się oraz fluencja słowna. W depresji, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, jednym z wiodących objawów jest „pseudootępienie” związane z depresją (Austin i wsp., 1993). Zaburzenia te są silniej wyrażone u chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w porównaniu z chorobą afektywną jednobiegunową, a dotyczy to zwłaszcza tak zwanych dysfunkcji czołowych, czyli pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (Borkowska i Rybakowski, 2001, Martinez-Aran i wsp., 2000).

Lim i wsp. (2009) dokonali przeglądu Cochrane dotychczasowych poprawnych metodologicznie badań z użyciem kwasów omega-3 w zaburzeniach funkcji poznawczych. Kwasy omega-3 mogą chronić przed otępieniem poprzez zmniejszenie ryzyka występowania chorób układu krążenia (Tully i wsp., 2003), a także ryzyka udaru krwotocznego (He i wsp., 2002 , Iso i wsp., 2001). Korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na redukcję ryzyka naczyniowego obejmuje ich działanie antyarytmiczne, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe (Friedland, 2003). Kwasy omega-3 obniżają stężenie triglicerydów, ciśnienie krwi oraz modulują funkcję śródbłonna hamując reakcję zapalną. Kwasy omega-3 poprzez zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych łagodzą prozapalne elementy procesu chorobowego otępienia (Akiyama i wsp., 2000). DHA jako główny składnik fosfolipidów błon mózgu może chronić przed wystąpieniem otępienia zapewniając odpowiednią płynność, przepuszczalność i strukturę błon. W modelach zwierzęcych obserwowano lepszą pobudliwość błon komórkowych,

zwiększenie stężenia neuroprzekaźników oraz zmniejszoną degenerację neuronów u szczurów karmionych wysokimi dawkami DHA (Morris i wsp., 2003b). Zwierzęta te w modelach behawioralnych wykazywały też lepsze parametry uczenia się i zapamiętywania (Calon i wsp., 2004 ; Gamoh i wsp., 1999). Kwasy omega-3 mogą odgrywać kluczową rolę w ekspresji beta-amyloidu związanego z chorobą Alzheimera, poprzez zmniejszenie jego produkcji z białka prekursora amyloidu i zwiększenia jego rozpadu (Friedland, 2003). Ujemną zależność pomiędzy spożyciem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 w diecie a ryzykiem otępienia potwierdzają także badania obserwacyjne (Conquer i wsp., 1999 ; Tully i.wsp., 2003; Ruggiero i wsp., 2004) oraz badania epidemiologiczne (Barberger-Gateau i wsp., 2002 ; Huang i wsp., 2005 ; Kyle i wsp., 1999 ; Morris, 2003a ; Morris i wsp., 2003b).

Nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących, że kwasy omega-3 zmniejszają ryzyko zaburzeń poznawczych lub otępienia. Zwraca się jednak uwagę na potrzebę przeprowadzenia poprawnych metodologicznie badań w celu weryfikacji tej oceny. Istnieje bowiem szereg danych przemawiających za korzystnym wpływem diety bogatej w omega-3 w prewencji chorób układu krwionośnego a także otępienia, zwłaszcza otępienia naczyniopochodnego.

1.4. Depresja lekooporna

1.4.1. Definicja, kryteria oraz przyczyny lekooporności

O'Reardon i Amsterdam (2001) oraz Fagiolini i Kupfer (2003) podają, że ok. 30-40% chorych nie reaguje poprawą na pierwszą kurację lekiem przeciwdepresyjnym w obecnym epizodzie, 70-80% nie uzyskuje remisji, 20% nie powraca do zdrowia w ciągu 2 lat, u 10% utrzymują się uporczywe zaburzenia depresyjne mimo wielu kuracji przeciwdepresyjnych. Osiągnięcie remisji objawowej i funkcjonalnej po monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym występuje zaledwie u 25 – 35% chorych (Landowski, 2008). W badaniu STAR-D zaledwie u 30% pacjentów uzyskano odpowiedź terapeutyczną po pierwszym zastosowanym leku przeciwdepresyjnym, a po roku leczenia czterema różnymi lekami przeciwdepresyjnymi (każdy przez 12 tygodni) stan remisji osiągnęło 60 % chorych (Trivedi i wsp., 2006).

Istnieje wiele definicji lekooporności (O'Reardon, 2001, Sourey, 2001), jednak za najbardziej powszechną uznaje się definicję Helmchena (1991). Definiuje ona lekooporność w leczeniu depresji wówczas, gdy nie uzyskuje się efektu terapeutycznego po co najmniej dwóch prawidłowo przeprowadzonych (dawka, długość stosowania) kuracji przeciwdepresyjnych za pomocą leków o różnych mechanizmach działania.

Pomijając lekooporność „rzekomą” wynikającą z błędów farmakoterapii (nieadekwatna dawka, zbyt krótki czas stosowania leku, rodzaj leku), braku współpracy (compliance), stosowania innych leków wpływających na stężenie leku właściwego lub błędu diagnostycznego, istnieje wiele przyczyn mających wpływ na brak skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego. Do najbardziej powszechnych czynników zalicza się (Pużyński, 2005):

- Cechy kliniczne depresji i zaburzeń afektywnych – atypowe formy depresji, melancholia, depresje z silnym lękiem, pobudzeniem ruchowym, objawy

psychotyczne, a także w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Fagiolini, 2003; Sourey, 2001)

- Ilość epizodów depresji , wielokrotne leczenie przeciwdepresyjne
- Współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych - zaburzenia lękowe, uzależnienie od alkoholu, leków (Grote, 2003)
- Cechy osobowości – neurotyczna, depresyjna, typu „borderline”, histrioniczna, dysocjacyjna (Fagiolini, 2003, Grote, 2003, O’Reardon, 2001, Sourey, 2001)
- Metabolizm leku i jego farmakodynamika
- Interakcje z innymi lekami
- Obecność niektórych schorzeń somatycznych (choroby tarczycy, głównie niedoczynność, choroby układu krążenia, cukrzyca, hipercholesterolemia, choroby wątroby, niedobory witamin) i neurologicznych (zaburzenia krążenia mózgowego, zmiany organiczne OUN, głównie zanikowe)
- Sytuacja socjalną, środowiskowa, zawodowa, osobista, ważniejsze wydarzenia stresowe
- Czynniki demograficzne (podeszły wiek)

Aktualne standardy leczenia chorób afektywnych (Jarema i wsp., 2011) jako czynniki nieskuteczności leczenia przeciwdepresyjnego określają:

A – adekwatność terapii

B- behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę

C – współpraca z pacjentem (compliance)

D – diagnoza.

Adekwatność terapii dotyczy odpowiedniego do profilu objawów, typu depresji, tolerancji oraz interakcji z innymi lekami wyboru leków przeciwdepresyjnych, ich dawkowania, czasu terapii, poziomu leku we krwi (szybki vs wolny metabolizm) oraz strategii zwiększających skuteczność leczenia. Jako czynniki podtrzymujące chorobę wymienia się utratę, wydarzenia życiowe wymagające adaptacji, bilans życia, problemy w relacjach rodzinnych, zawodowych, problemy ekonomiczne, wtórne korzyści z choroby a także objawy jako element kontroli nad otoczeniem. Szacuje się, iż 40% pacjentów przerywa terapię w ciągu pierwszych 30 dni, natomiast kolejne 30 % w ciągu następnych 60 dni. Diagnoza obejmująca inne niż depresja, wymienione wyżej schorzenia somatyczne i psychiatryczne również wpływa na niepowodzenia terapii.

1.4.2. Postępowanie w depresji lekooppornej

Pużyński (2007) szczegółowo opisuje tematykę związaną z lekoopornością w depresji uwzględniając dotychczasowe badania. Zarówno Bauer i wsp. (2002a, 2002b, 2003) jak i Boyer i Bunt (2001) w rozdziale dotyczącym terapii depresji lekoopornej wymieniają 4 podstawowe zasady pomocy chorym z depresją, którzy nie uzyskali poprawy po dotychczasowym leczeniu. Są to mianowicie: *wait* (odczekanie i optymalizacja stosowanego leczenia), *change* (zmiana leku), *augment* (potencjalizacja dotychczasowej farmakoterapii) oraz *combine* (terapia skojarzona). Te cztery sposoby postępowania są uwzględniane we wszystkich algorytmach terapii depresji lekoopornej opublikowanych w ostatnich latach.

- optymalizacja stosowanej kuracji farmakologicznej
- potencjalizacja działania stosowanego leku
- terapia skojarzona obejmująca:
 - dwa leki przeciwdepresyjne
 - lek przeciwdepresyjny + neuroleptyk
- zmiana leku przeciwdepresyjnego na:
 - inny lek przeciwdepresyjny
 - lek przeciwpsychotyczny o działaniu przeciwdepresyjnym
 - terapia zabiegowa – elektrowstrząsy

Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą innego leku, nie będącego lekiem przeciwdepresyjnym jest strategią, która jest najszerszej stosowana oraz najlepiej przebadana w poprawnych metodologicznie badaniach (Lam i wsp., 2009; Mahli i wsp., 2009a, 2009b). W piśmiennictwie są opisy ponad 50 różnych prób potencjalizacji

działania leków przeciwdepresyjnych, określanych za pomocą takich angielskojęzycznych terminów jak: *augmentation*, *potentialisation*, *acceleration*, *sensitisation* (Artigas, 2003). Wśród substancji mających działanie udowodnione wymienia się bezsprzecznie lit. Pozostałe leki w tym m.in. leki przeciwpadaczkowe, trijodotyronina, pindolol, buspiron, olanzapina, risperidon, leki psychostymulujące, dopaminergiczne, kwas foliowy, ketokonazol czy wreszcie hormony płciowe oraz substancje wywierające bezpośredni wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza wymagają potwierdzenia w badaniach kontrolowanych.

Suplementacja litem jest najlepiej udokumentowaną metodą poprawiania wyników leczenia depresji (Bauer i Dopfmer, 1999; Bauer i wsp., 2003, Lingjaerde i wsp., 1974, Nemeroff, 1997; Zullino i Baumann, 2001, Crossley i Bauer, 2007). Wykazano przydatność łączenia litu z TLPD i SSRI (najwięcej badań) oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Dotychczasowe dane wskazują, iż korzystny efekt terapeutyczny można uzyskać u około połowy chorych z depresją lekooporną, niekiedy bardzo szybko (1-2 doby). Brak poprawy po 3-4 tygodniach jest wskazaniem do zmiany strategii leczenia (Lam i wsp., 2009). Osoby w wieku średnim miały lepsze wyniki niż te w wieku podeszłym. Poziom litu we krwi powinien przekraczać 0,4 (0,4-0,8) mEq/litr, dawki leku przeciwdepresyjnego powinny mieścić się w oknie terapeutycznym, zalecana długość stosowana to 2-4 tygodnie (Pużyński, 2005).

Jeśli chodzi o potencjalizacje z użyciem leków przeciwpadaczkowych najwięcej danych wskazuje na przydatność lamotriginy w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji (Barbarosa i wsp., 2003; Barbee i Jamhour, 2002; Manning i wsp., 2003; Rocha i Hara, 2003). Badania były jednak prowadzone w małych grupach chorych i wymagają potwierdzenia w badaniach kontrolowanych.

Jak wspomniano w rozdziale 1.3. w ostatnich latach jako metodę potencjalizującą leki przeciwdepresyjne stosuje się kwasy omega-3. Metoda ta będzie przedmiotem oceny w niniejszej pracy.

2. Założenia i cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu dodania preparatu kwasów tłuszczowych omega-3, „eye-q” w dawce dobowej zawierającego 2.2g kwasu eikozapentaenowego, EPA, 700 mg kwasu dokozaheksaenowego, DHA, 240 mg kwasu gammalinolenowego GLA, 40mg naturalnej witaminy E do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z epizodem ciężkim depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

2.1. Hipotezy badawcze

1. Dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (preparat eye-q) do leczenia przeciwdepresyjnego przez okres 4 tygodni może przynieść korzystne efekty terapeutyczne w depresji lekoopornej.
2. Efekt kwasów tłuszczowych może być podobny do litu czy lamotriginy, które są uznaną metodą potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego.
3. Stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 jako dodatek do leków przeciwdepresyjnych nie powoduje objawów ubocznych ani niekorzystnych zmian w badaniach laboratoryjnych.

3. Metodyka badań

3.1. Grupa badana

3.1.1. Sposób przeprowadzenia badania

Badanie przeprowadzono w latach 2007-2009 w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. Wzięło w nim udział ponad 40 pacjentów hospitalizowanych w Klinice z rozpoznaniem epizodu depresji ciężkiej lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Poznaniu na ich przeprowadzenie, a wszyscy biorący w nich udział wyrazili pisemną zgodę. Do badania kwalifikowani byli początkowo pacjenci, którzy po minimum jednej prawidłowo przeprowadzonej terapii przeciwdepresyjnej wciąż wykazywali objawy epizodu depresji ciężkiej (nasilenie depresji mierzone skalą Hamiltona >18 punktów). Do potencjalizacji kwasami tłuszczowymi omega-3 kwalifikowano tylko tych pacjentów, którzy następnie po minimum 4-tygodniowej kolejnej kuracji paroksetyną do 60mg/db lub wenlafaksyną do 300mg/db nie osiągnęli poprawy i wykazywali ponad 18 punktów w skali Hamiltona. Tak zakwalifikowana grupa badana obejmowała 18 kobiet oraz 3 mężczyzn. Średnia wieku grupy badanej wynosiła $54\pm 7,3$ lat, dla kobiet $54,8\pm 7,5$, dla mężczyzn 50 ± 6 . W grupie pacjentów – 19 osób (16 kobiet i 3 mężczyzn) hospitalizowano z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, 2 osoby (kobiety) z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych

dwubiegunowych. Średni czas trwania choroby wynosił 12,3 lat. Rozpoznanie kliniczne postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD 10.

Kryterium włączenia do badań było nie uzyskanie poprawy po minimum 4 tygodniach leczenia paroksetyną w dawce do 60 mg/d lub wenlafaksyną w dawce do 300 mg/d. Kuracja paroksetyną lub wenlafaksyną stanowiła co najmniej drugą kurację przeciwdepresyjną w obecnym epizodzie, a jako wskaźnik braku poprawy traktowano nasilenie depresji wynoszące co najmniej 18 punktów w 17-itemowej skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS).

Pacjenci mieli dołączony do aktualnego leczenia przeciwdepresyjnego preparat „eye-q” w dawce 24 kapsułek na dobę, co odpowiada 2,2g EPA, 700mg DHA, 240mg GLA (gamma-linolenic acid - GLA) oraz 40 mg witaminy E a także olej z wiesiołka. Preparat ten pobierali przez okres minimum 4 tygodni. Jeśli po 4 tygodniach stosowania kwasów omega-3 nie uzyskano istotnej poprawy a nasilenie depresji mierzone skalą HDRS wynosiło ≥ 18 punktów pacjent był kwalifikowany do terapii zabiegowej bądź innej metody potencjalizującej leczenie przeciwdepresyjne. U pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 oceniano nasilenie depresji do końca hospitalizacji oraz na wizycie kontrolnej po kolejnych 2, 3 lub 4 tygodniach – w warunkach ambulatoryjnych. Pacjenci, którzy uzyskali remisję w wyniku 4 tygodni potencjalizacji, pobierali przez kolejne 2 miesiące preparat eye-q w dawce o połowę mniejszej. Przedmiotem pracy jest ocena wpływu przez 4 tygodnie.

3.1.2. Ocena psychometryczna

Do oceny nasilenia objawów depresji użyto 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona - Hamilton Depression Rating Scale, HDRS, (Hamilton, 1960). Jest to narzędzie oceny stanu psychicznego będące złotym standardem w diagnostyce klinicznej depresji. Ocena dokonywana jest w skali 3- lub 5-stopniowej, kryteria oceny są dokładnie sprecyzowane (Pużyński i Wciórka 2002). Kwestionariusz ten jest złożony z 17 pozycji i umożliwia ocenę takich objawów depresji, jak: obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia rytmu dobowego, zaburzenia snu, spowolnienie psychomotoryczne, obniżenie libido, zaniżenie samooceny, poczucie winy, hipochondria, spadek masy ciała, lęk psychiczny i somatyczny oraz współistniejące dolegliwości somatyczne. Ocena skali 17-punktowej mieści się w następujących granicach: 0-7 bez zaburzeń depresyjnych, 8-12 łagodna depresja, 13-17 depresja o nasileniu umiarkowanym, 18-29 ciężka depresja, 30-52 bardzo ciężka depresja.

Nasilenie objawów depresji oceniano co tydzień za pomocą HDRS u wszystkich pacjentów.

3.1.3. Ocena laboratoryjna

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem oraz po 2 i po 4 tygodniach leczenia wykonywano badanie aminotransferaz. Lipidogram badano przed i po 4 tygodniach potencjalizacji kwasami tłuszczowymi. Oznaczenie lipidogramu było wykonane w osoczu lub surowicy krwi żyłnej pobranej na czczo, tj. co najmniej 9-12 godzin od ostatniego posiłku. Stężenia cholesterolu całkowitego, HDL i triglicerydów oznaczano metodą bezpośrednią. Stężenie LDL wyliczano na podstawie formuły Friedewalda. Pacjenci, którzy pobierali preparat eye-q po okresie 4 tygodni maksymalnej dawki, mieli także wykonane badania laboratoryjne po kolejnych 2 miesiącach.

Cholesterol produkowany w wątrobie lub dostarczany z pożywieniem jest składnikiem błon komórkowych, hormonów sterydowych, żółci. Wątroba jest również miejscem syntezy białek pełniących funkcje nośnikowe dla cholesterolu. Około 60-70% cholesterolu krążącego we krwi jest w postaci estrów kwasów żółciowych a około 30% w postaci wolnej. Cholesterol występujący w surowicy krwi związany jest z różnymi frakcjami lipoprotein pełniących różne funkcje w organizmie. W stanach fizjologicznych około 50-75% cholesterolu całkowitego jest związana z frakcją LDL, 20-35% z frakcją HDL. Cholesterol zawarty w LDL (zły cholesterol) działa miażdżycotwórczo, w HDL (dobry cholesterol) przeciwmiażdżycowo, im większa jest jego wartość tym lepiej. Normy dla lipidogramu są następujące:

Cholesterol całkowity: wartości prawidłowe: 150-200 mg/dl, wartości graniczne: 200-250 mg/dl, wartości nieprawidłowe > 250mg/dl

Cholesterol LDL: wartości prawidłowe: < 135 mg/dl, wartości graniczne: 135-155 mg/dl, wartości nieprawidłowe: > 155 mg/dl

Cholesterol HDL: wartości prawidłowe: Mężczyźni: 35-70 mg/dl, Kobiety: 40-80 mg/dl

Triglicerydy: 50-200 mg/dl.

3.1.4. Szczegółowa charakterystyka pacjentów

Szczegółową charakterystykę pacjentów, uwzględniającą między innymi rozpoznanie, czas trwania choroby, długość obecnego epizodu, towarzyszące schorzenia somatyczne i psychiczne, czynniki stresowe, obciążenie rodzinne, dodatkowe leki oraz kliniczne cechy dominujące w aktualnym epizodzie przedstawia Tabela 1.

Tabela 1: Szczegółowa charakterystyka grupy badanej

Lp.	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Obciążenie rodzinne	Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	obecny epizod / czas trwania (miesiące)	dominujące cechy kliniczne depresji	współwystępujące choroby somatyczne	współwystępujące zaburzenia psychiczne	inne leki w trakcie badania	poprzednie leki przeciwdepresyjne	czynnik stresowy poprzedzający obecny epizod
1	68	K	CHAJ	8	nie ma	6	3	lęk, somatyzacja	NT, ChNS, HCh, ZP	nie ma	Amlozek Ranigast, Acenokumarol Liphantyl, Bisocard, Polprazol, Sotahexal	reboksetyna, mirtazapina, bupropion, sertralina, citalopram, wenlafaksyna, tianeptyna, amitryptylina, klomipramina	nie ma
2	45	M	CHAJ	7	F20	6	10	lęk, niepokój, spadek energii, zaburz snu,	nie ma	nie ma	Acard, Simvasteryl, Hydroksyzyna Dormicum,	paroksetyna, wenlafaksyna, mirtazapina, trazodon, fluwoksamina, mianseryna, fluoksetyna, amitryptylina, walproiniiany,	nie ma
3	57	K	CHAJ	8	F10, "S"	6	8	cechy melancholii	NT, DM tII, PZBSZ,	nie ma	Hydroksyzyna, Enarenal, Metocard, Amaryl, Tialorid, Ranigast, Alugastrin	klomipramina, paroksetyna, sertralina, citalopram	nie ma
4	62	K	CHAJ	14	nie ma	>6	12	lęk, niepokój, somatyzacja	NT, NT	nie ma	Tritsce, Tertensif SR, Elthroxin,	paroksetyna, imipramina, sertralina, reboksetyna, lit, terapia EW, klomipramina, mirzatapina,	nie ma
5	50	K	CHAJ	16	F31	7	3	cechy melancholii	NT	nie ma	Diuresin, Polopiryna S, Wit. C,	mianseryna, doksepina, moklobemid, walproiniiany	nie ma

Lp.	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Obciążenie rodzinne	Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	obecny epizod / czas trwania (miesiące)	dominujące cechy kliniczne depresji	współwystępujące choroby somatyczne	współwystępujące zaburzenia psychiczne	inne leki w trakcie badania	poprzednie leki przeciwdepresyjne	czynnik stresowy poprzedzający obecny epizod
6	51	K	CHAJ	17	F10	13	5	cechy melancholii	NT	nie ma	Bisocard, Polokard	klomipramina, paroksetyna, lit, trazodon, reboksetyna	nie ma
7	57	M	CHAJ	27	F33	>7	12	obniżenie napaędu, anhedonia,	nie ma	nie ma	nie ma	sulpiryd, doksepina, amitryptylina, mirzatapina, mianseryna, paroksetyna, reboksetyna	nie ma
8	51	K	CHAJ	16	"S"	4	5	anhedonia, obniżony napaęd, lęk	nie ma	zaburzenia lękowe	Hydroksyzyna	mianseryna, tianeptyna, moklobemid, opipramol, sertralina, BDZ	konflikty rodzinne, odstawienie BDZ
9	51	K	CHAJ	5	nie ma	4	6	zaburzenia snu, cechy melancholii	nie ma	uzależnienie od BDZ	ketokonazol	mirzatapina, moklobemid, wenlafaksyna, walproiniany,	konflikt rodzinny
10	50	M	CHAJ	10	nie ma	6	8	obniżenie napaędu, anhedonia,	nie ma	nie ma	nie ma	mianseryna, klomipramina, reboksetyna, karbamazepina, wenlafaksyna, citalopram,	nie ma
11	53	K	CHAJ	30	nie ma	4	10	lęk, niepokój, somatyzacja	NT	nie ma	nie ma	sertralina, klomipramina, wenlafaksyna,	nie ma

Lp.	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Obciążenie rodzinne	Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	obecny epizod / czas trwania (miesiące)	dominujące cechy kliniczne depresji	współwystępujące choroby somatyczne	współwystępujące zaburzenia psychiczne	inne leki w trakcie badania	poprzednie leki przeciwdepresyjne	czynnik stresowy poprzedzający obecny epizod
12	61	K	CHAD	15	F10,F20	5	4	cechy melancholii	nie ma	nie ma	nie ma	klomipramina, walproinian, karbamazepina, wenlafaksyna, reboksetyna,	brak
13	53	K	CHAJ	11	nie ma	>7	5	lęk, niepokój, somatyzacja	nie ma	nie ma	nie ma	paroksetyna, moklobemid, fluoksetyna, reboksetyna, karbamazepina,	brak
14	57	K	CHAJ	2	nie ma	2	22	cechy melancholii	nie ma	osobowość lękliwa	Polprazol	wenlafaksyna, mianseryna, sertralina, tianeptyna, mirzatapina,	brak
15	52	K	CHAJ	2	nie ma	2	20	lęk,	nie ma	nie ma	nie ma	wenlafaksyna, paroksetyna, klomipramina, citalopram,	śmierć matki
16	37	K	CHAJ	13	F20	5	6	lęk, niepokój, somatyzacja	nie ma	zaburzenia lękowe	nie ma	escitalopram, bupropion, klomipramina, mianseryna, fluoksetyna, paroksetyna, citalopram, wenlafaksyna,	nie ma
17	53	K	CHAJ	9	F31,"S"	7	6	cechy melancholii	nie ma	brak	Helicid	wenlafaksyna, lit,	nie ma

Lp.	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Obciążenie rodzinne	Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	obecny epizod / czas trwania (miesiące)	dominujące cechy kliniczne depresji	współwystępujące choroby somatyczne	współwystępujące zaburzenia psychiczne	inne leki w trakcie badania	poprzednie leki przeciwdepresyjne	czynnik stresowy poprzedzający obecny epizod
18	53	K	CHAJ	24	brak	6	4	lęk, somatyzacja	RZS,	uzależnienie od BDZ	Myolastan, Kw. Foliowy, Helicid, Trexan, CycloProgynova	moklobemid, imipramina, paroksetyna, wenlafaksyna, sertralina,	nie ma
19	53	K	CHAD	3	F31, F33, „S”	4	3	cechy melancholii	nie ma	nie ma	Lucetam	wenlafaksyna, sertralina, citalopram karbamazepina,	nie ma
20	71	K	CHAJ	14	nie ma	8	3	cechy melancholii	NTa	nie ma	Euthyrox, Polprazol	sertralina, reboksetyna, klomipramina, wenlafaksyna,	nie ma
21	53	K	CHAJ	7	nie ma	3	7	cechy melancholii	nie ma	nie ma	Propranolol,	klomipramina, wenlafaksyna, mianseryna	nie ma

Skróty użyte w Tabeli 1: **CHAJ/F33** – choroba afektywna jedobiegunowa, **CHAD/F31** – choroba afektywna dwubiegunowa, „S” – samobójstwo, **F20** – schizofrenia, **F10** – zespół zależności alkoholowej, **BDZ** – benzodiazepiny, **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów, NT – nadciśnienie tętnicze, **ZP** – zatorowość płucna, **ChNS** – choroba niedokrwienna serca, **NTa** – niedoczynność tarczycy, **HCh** – hipercholesterolemia, **DM t II** – cukrzyca typu II, **PZBŚŻ** – przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka.

3.2. Grupy porównawcze

Grupy porównawcze dotyczyły pacjentów z aktualnym epizodem depresji ciężkiej lekoopornej leczonych poprzez potencjalizację terapii przeciwdepresyjnej z użyciem litu oraz lamotriginy. Wszyscy pacjenci spełniali te same kryteria depresji lekoopornej co w grupie potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi. Po zastosowaniu u nich co najmniej 2 prawidłowo prowadzonych kuracji przeciwdepresyjnych (lek przeciwdepresyjny stosowany w odpowiednich dawkach, przez okres minimum 4 tygodni) nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona wynosiło co najmniej 18 punktów (18-42, średnio 25 punktów). Zarówno lit jak i lamotrigina były dodawane do aktualnego leczenia wenlafaksyną w dawce do 300mg/db lub paroksetyną w dawce do 60mg/db. Lit stosowano w dawce odpowiadającej stężeniu w surowicy między 0.5-0.8 mmol/l a lamotriginę stosowano w dawce 200mg/db (lamotriginę zwiększano stopniowo od 25mg/db, dochodząc do dawki 100mg/db w pierwszym tygodniu leczenia i 200mg/db w drugim tygodniu leczenia) . Grupa z zastosowaniem litu liczyła 22 osoby (15 kobiet i 7 mężczyzn) w tym 11 osób z rozpoznaniem CHAJ i 11 osób z rozpoznaniem CHAD I lub II. Średnia wieku wynosiła $47\pm 12,4$ (dla kobiet $46\pm 13,1$, dla mężczyzn $50\pm 10,9$).

Lamotriginę otrzymywało 20 osób (16 kobiet i 4 mężczyzn) w tym 11 osób z rozpoznaniem CHAJ i 9 z rozpoznaniem CHAD I lub II. Średnia wieku wynosiła $47,5\pm 8,7$ ($46\pm 8,3$ dla kobiet, $53\pm 9,6$ dla mężczyzn)

Nasilenie depresji było mierzone skalą HDRS przed zastosowaniem 4-tygodniowej kuracji wenlafaksyną bądź paroksetyną, a następnie co tydzień przez okres 4 tygodni.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu a wstępne wyniki zostały opublikowane (Rybakowski i wsp., 2009).

Charakterystykę pacjentów z uwzględnieniem stosowanego leczenia przedstawia Tabela 2 i 3.

Tabela 2: Grupa kontrolna, w której stosowano lit jako potencjalizację leczenia przeciwdepresyjnego

Lp.	Płeć	Wiek	Rozpoznanie	Lek przeciwdepresyjny	HDRS „0”
1	K	48	CHAJ	paroksetyna	28
2	K	67	CHAJ	paroksetyna	34
3	M	64	CHAJ	paroksetyna	37
4	M	64	CHADII	paroksetyna	29
5	K	38	CHADII	paroksetyna	23
6	K	54	CHAJ	paroksetyna	24
7	M	51	CHADI	paroksetyna	18
8	K	55	CHADII	paroksetyna	22
9	K	63	CHADII	wenlafaksyna	19
10	M	37	CHADI	wenlafaksyna	24
11	K	45	CHADII	wenlafaksyna	29
12	K	29	CHADI	wenlafaksyna	32
13	K	58	CHADII	wenlafaksyna	38
14	K	46	CHAJ	wenlafaksyna	21
15	K	32	CHAJ	wenlafaksyna	26
16	M	49	CHAJ	paroksetyna	22
17	K	35	CHAJ	wenlafaksyna	30
18	K	53	CHADII	wenlafaksyna	24
19	M	38	CHADII	paroksetyna	23
20	M	50	CHAJ	wenlafaksyna	23
21	K	46	CHAJ	wenlafaksyna	24
22	K	20	CHAJ	wenlafaksyna	18

Skróty użyte w Tabeli 2:

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa, **CHAD I** lub **II** – choroba afektywna dwubiegunowa I lub II typu, **M** – mężczyzna, **K** – kobieta, **HDRS „0”** – nasilenie depresji po 4 tygodniach leczenia paroksetyną lub wenlafaksyną

Tabela 3: Grupa kontrolna, w której stosowano lamotryginę jako potencjalizację leczenia przeciwdepresyjnego

Lp.	Płeć	Wiek	Rozpoznanie	Lek przeciwdepresyjny	HDRS „0”
1	K	53	CHADI	paroksetyna	26
2	K	41	CHAJ	paroksetyna	22
3	K	58	CHADII	paroksetyna	20
4	K	50	CHADI	paroksetyna	18
5	K	52	CHADI	paroksetyna	19
6	M	60	CHAJ	paroksetyna	22
7	K	47	CHAJ	paroksetyna	28
8	M	55	CHAJ	paroksetyna	36
9	M	58	CHAJ	paroksetyna	18
10	K	45	CHADI	paroksetyna	26
11	K	58	CHAJ	paroksetyna	29
12	K	49	CHADI	wenlafaksyna	18
13	K	49	CHAJ	wenlafaksyna	42
14	K	48	CHAJ	wenlafaksyna	28
15	K	35	CHADII	wenlafaksyna	21
16	K	41	CHAJ	wenlafaksyna	24
17	K	29	CHADII	wenlafaksyna	23
18	K	49	CHAJ	paroksetyna	18
19	K	34	CHAJ	wenlafaksyna	23
20	M	39	CHADII	paroksetyna	23

Skróty użyte w Tabeli 3:

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa, **CHAD I** lub **II** – choroba afektywna dwubiegunowa I lub II typu, **M** – mężczyzna, **K** – kobieta, **HDRS 0 tydz** – nasilenie depresji po 4 tygodniach leczenia paroksetyną lub wenlafaksyną

3.3. Analiza statystyczna

Analizę jakościową i ilościową przeprowadzono stosując metody statystyczne przy użyciu programu Statistica 8.0 (StatSoft. Inc. 2007 Statistica for Windows). Istotność różnic określono z prawdopodobieństwem $p < 0,05$ i $p < 0.001$. Badane grupy oraz analizowane cechy opisano za pomocą miar statystyki opisowej takich jak średnia, odchylenie standardowe, mediana, wariancja, wartości minimum i maksimum.

Różnice między nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona a wpływem leczenia potencjalizującego w każdej z trzech grup, oceniane były z zastosowaniem testu Friedmana dla danych powiązanych ($p < 0.05$ i $p < 0.001$).

Analiza obejmowała również badanie różnic pomiędzy dwiema obserwacjami w danej grupie przed rozpoczęciem i po zakończeniu potencjalizacji. W tym celu zastosowano test Wilcoxona porównując między sobą grupę badaną i grupy porównawcze ($p < 0.05$ i $p < 0.001$). Różnice w wynikach badań laboratoryjnych oceniano za pomocą testu Friedmana lub testu Wilcoxona ($p < 0.05$ i $p < 0.001$).

Zależność między nasileniem depresji w grupie badanej a takimi zmiennymi jak rozpoznanie, wiek, płeć, czas trwania obecnego epizodu czy ilość wszystkich epizodów od początku choroby badano za pomocą testu Spearmana ($p < 0.05$).

Dla oceny zależności pomiędzy cechami stosowano współczynnik korelacji rang Spearmana.

4. Wyniki

4.1. Grupa potencjalizowana kwasami tłuszczowymi – skuteczność kliniczna

Nasilenie depresji mierzone skalą Hamiltona w poszczególnych tygodniach stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 przedstawia Tabela 4. Szczegółowy opis pacjentów z grupy potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz różnicę nasilenia depresji między tygodniem „0” a tygodniem „4” przedstawia tabela 5.

Tabela 4. Nasilenie depresji w kolejnych tygodniach stosowania potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego z zastosowaniem kwasów tłuszczowych omega-3 – wartości średnie, mediana, odchylenie standardowe, minimum i maksimum.

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
HDRS-0 tydz.	21	29,9	30	21	42	5,5
HDRS-1 tydz.	21	26,1	28	16	37	6,0
HDRS-2 tydz.	21	18,7	19	8	29	6,7
HDRS-3 tydz.	21	13,9	16	3	31	8,0
HDRS-4 tydz.	21	11,5	10,5	1	31	8,4

Skróty użyte w tabeli 4: **HDRS-0,1,2,3 i 4** – Skala Hamiltona w tygodniu „0”, po 1, 2, 3 i 4,

N – liczebność grupy, **Odch.std** – odchylenie standardowe

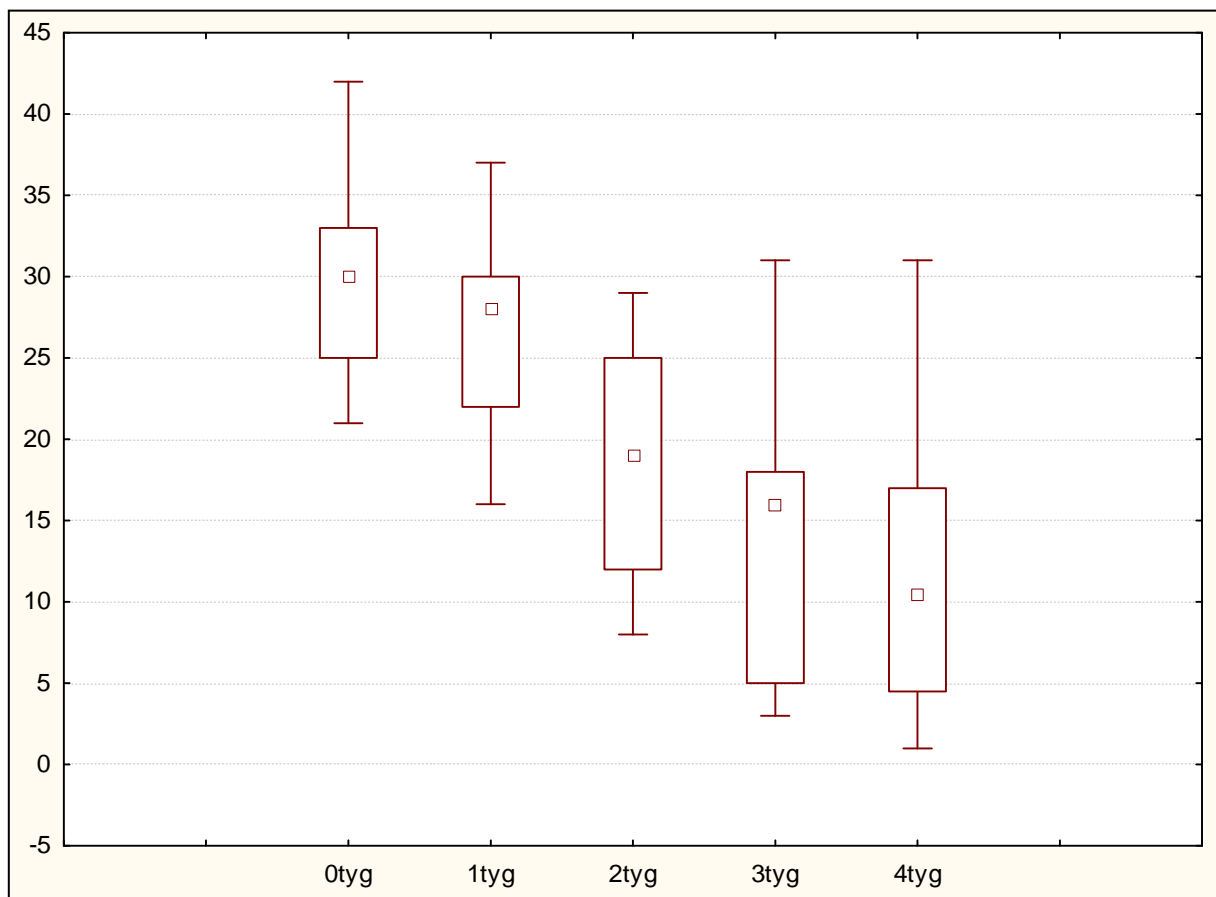
Tabela 5. Szczegółowy opis grupy badanej z uwzględnieniem punktacji HDRS w tygodniu „0” i „4”

Lp.	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	obecny epizod / czas trwania (miesiące)	HDRS "0"	HDRS "4"
1	68	K	CHAJ	8	6	3	38	16
2	45	M	CHAJ	7	6	10	24	20
3	57	K	CHAJ	8	6	8	23	1
4	62	K	CHAJ	14	>6	12	25	14
5	50	K	CHAJ	16	7	3	34	5
6	51	K	CHAJ	17	13	5	32	11
7	57	M	CHAJ	27	>7	12	36	31
8	51	K	CHAJ	16	4	5	29	9
9	51	K	CHAJ	5	4	6	24	15
10	50	M	CHAJ	10	6	8	30	7
11	53	K	CHAJ	30	4	10	33	2
12	61	K	CHAD	15	5	4	27	4
13	53	K	CHAJ	11	>7	5	29	3
14	57	K	CHAJ	2	2	22	28	23
15	52	K	CHAJ	2	2	20	22	13
16	37	K	CHAJ	13	5	6	32	18
17	53	K	CHAJ	9	7	6	21	4
18	53	K	CHAJ	24	6	4	43	11
19	53	K	CHAD	3	4	3	35	5
20	71	K	CHAJ	14	8	3	32	27
21	53	K	CHAJ	7	3	7	31	10

Skróty użyte w tabeli 5: K – kobieta, M – mężczyzna, CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa, CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa, HDRS – punktacja mierzona skalą Hamiltona w tygodniu „0” i „4”

Analiza grupy badanej uwzględniająca nasilenie depresji w poszczególnych tygodniach stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 pokazuje istotną statystycznie różnicę między tygodniem „0” a tygodniem 2,3 i 4 a także między tygodniem 1 a 3 i 4 (test Friedmana, $p < 0.05$). Wykres 1 uwzględnia wartości średnie oraz odchylenia standardowe punktacji za pomocą skali Hamiltona w poszczególnych tygodniach potencjalizacji.

Wykres 1. Nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona w pierwszych 4 tygodniach stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 – wartości średnie oraz odchylenia standardowe. (test Friedmana, $p < 0.05$).



Istotna statystycznie poprawa stanu psychicznego pacjentów mierzona HDRS wystąpiła po 2 tygodniach leczenia.

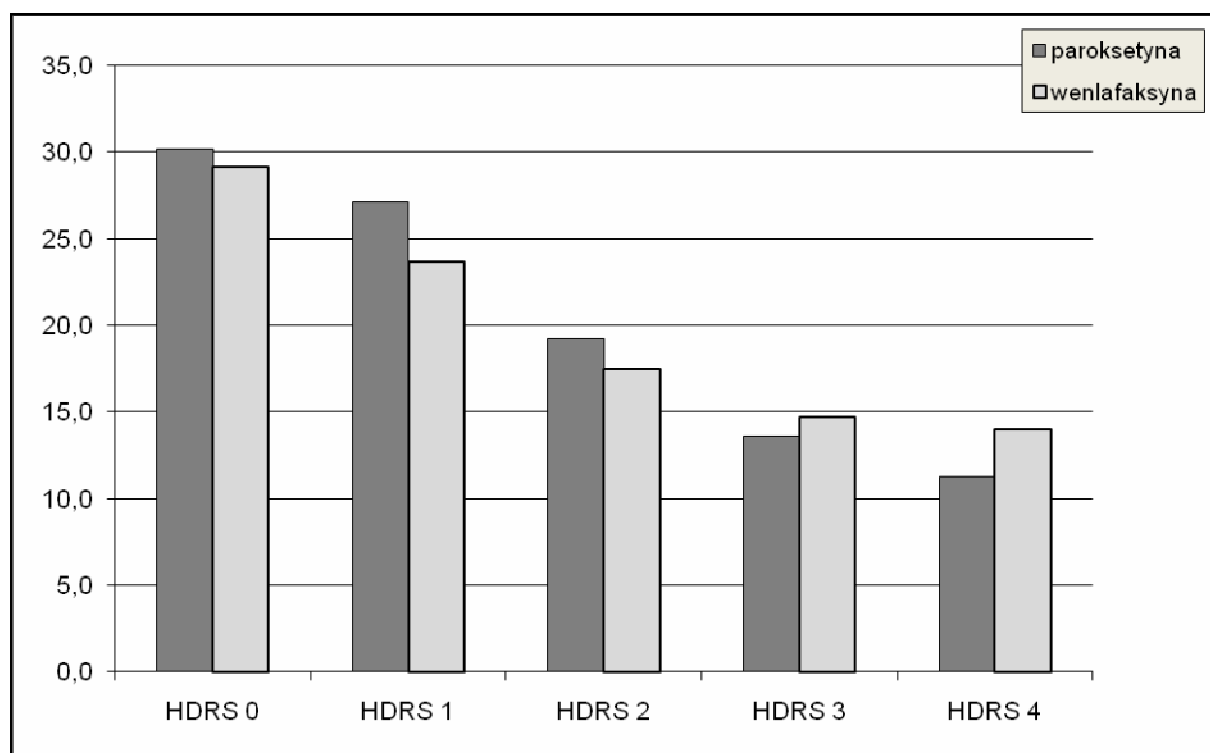
W dalszym etapie dokonano porównania skuteczności potencjalizacji z zastosowaniem omega-3 w zależności od użytego leczenia podstawowego – wenlafaksyny lub paroksetyny. Wyniki ilustruje Tabela 6 oraz wykres 2 i 3.

Tabela 6. Punktacja mierzona skalą Hamiltona (wartość średnia \pm odchylenie standardowe) w poszczególnych tygodniach stosowania kwasów omega-3 jako leczenia potencjalizującego do wenlafaksyny i paroksetyny.

Tydzień	wenlafaksyna+omega-3	paroksetyna+omega-3	p
0	29 \pm 6	30 \pm 5	0.97
1	24 \pm 6	27 \pm 6	0.23
2	18 \pm 6	19 \pm 7	0.68
3	15 \pm 10	14 \pm 8	0.85
4	14 \pm 10	11 \pm 8	0.57

Porównanie dwóch grup pacjentów jest trudne, ponieważ istnieje zbyt duża dysproporcja liczebności. Wenlafaksynę pobierało zaledwie 6 pacjentów a paroksetynę 15. Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż w grupie potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi do 2 tygodnia mniejsze nasilenie depresji obserwowano u pacjentów leczonych wenlafaksyną. Jednak od drugiego tygodnia do końca badania lepsze wyniki uzyskano u pacjentów leczonych paroksetyną. Wyniki ilustrują wykresy 2 i 3 oraz tabela 7.

Wykres 2. Nasilenie depresji mierzone skalą Hamiltona dla poszczególnych tygodni potencjalizacji kwasami tłuszczowymi z uwzględnieniem podstawowego leku przeciwdepresyjnego.



Wykres 3. Przebieg nasilenia objawów depresji w grupie badanej u pacjentów uprzednio leczonych paroksetyną lub wenlafaksyną.

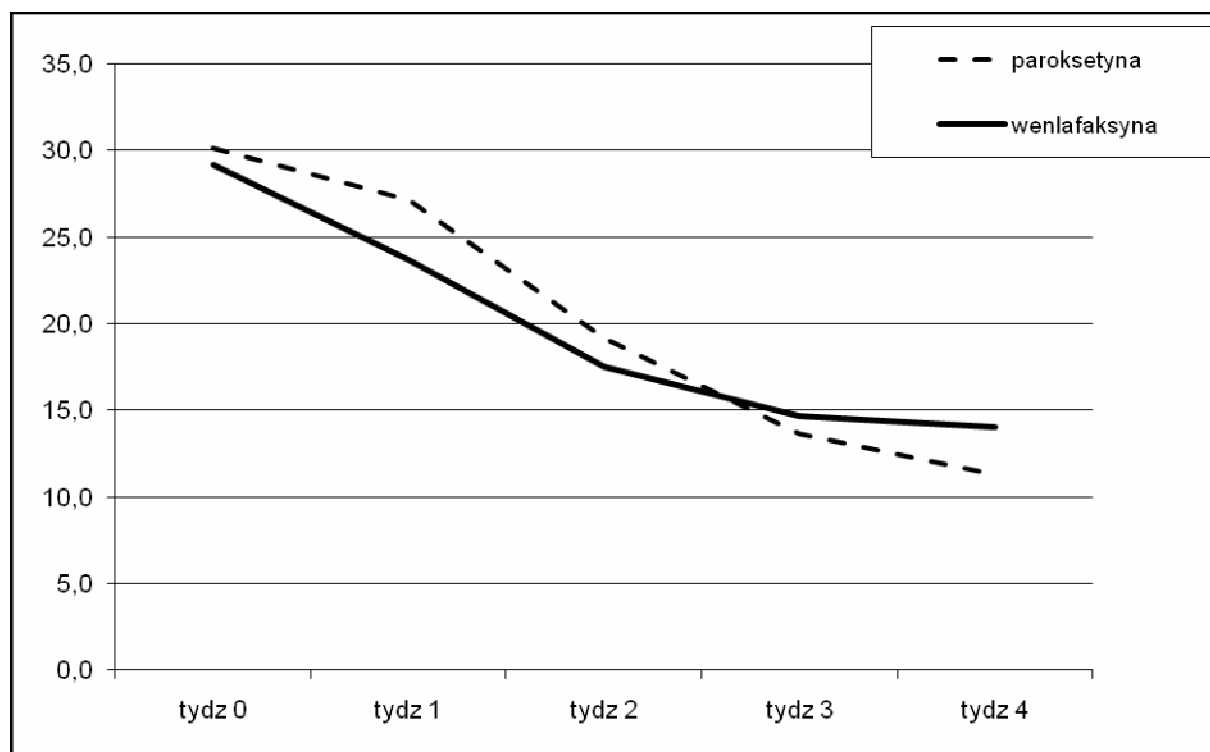


Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję ($HDRS \leq 7$) po 2 i 4 tygodniach potencjalizacji kwasami omega-3.

	Liczba pacjentów	Po 2 tygodniach	Po 4 tygodniach
Razem	21	0	8 (38%)
Paroksetyna	15	0	6 (40%)
Wenlafaksyna	6	0	2 (33%)

Podsumowując w grupie badanej początkowe nasilenie depresji w skali HDRS wynosiło 30 ± 6 , po 4 tygodniach potencjalizacji HDRS 11 ± 10 . U 8 pacjentów nastąpiła remisja epizodu depresji ($HDRS \leq 7$), u 4 pacjentów – redukcja objawów ($HDRS \geq 50\%$), u 4 pacjentów – częściowa poprawa, tzn. nie uzyskano min.50% redukcji objawów depresji w skali HDRS i wreszcie u 5 pacjentów - brak poprawy ($HDRS > 18$).

4.2. Grupa badana – czynniki wpływające na skuteczność potencjalizacji kwasami tłuszczowymi

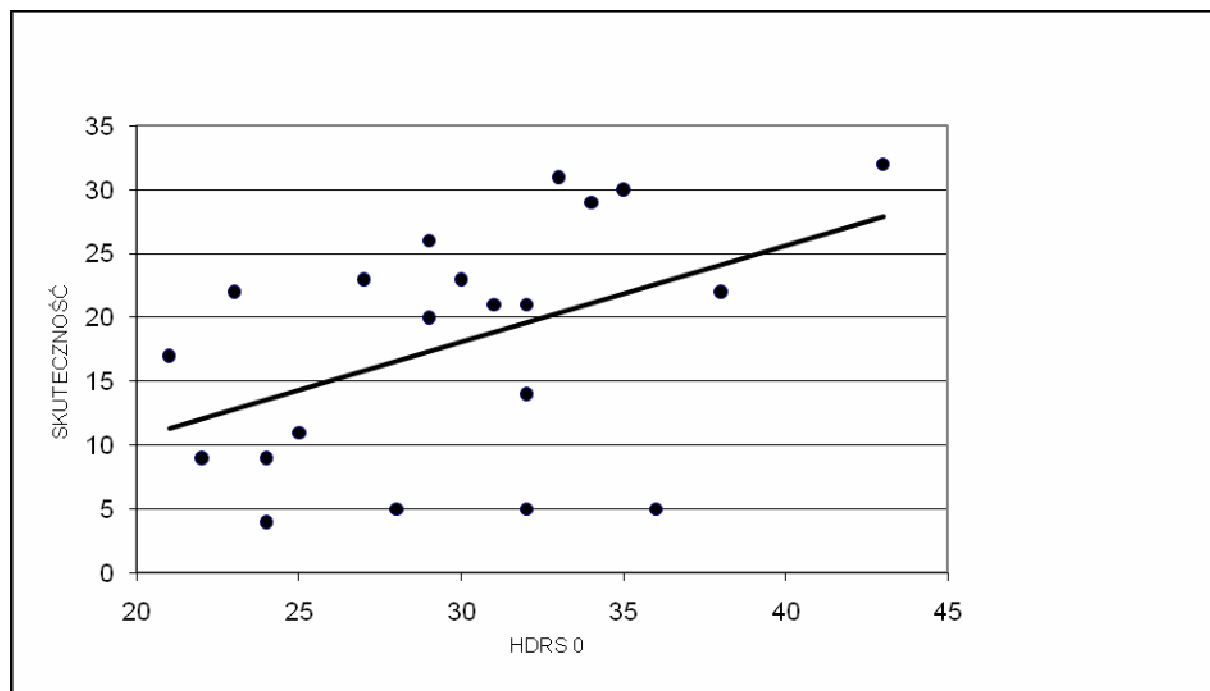
Analiza grupy badanej uwzględniająca charakter rozpoznania (zaburzenia depresyjne nawracające vs zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I lub II) nie wykazała istotnej statystycznie korelacji (test Spearmana, $p > 0.05$). W stosunku do takich zmiennych jak płeć czy wiek na nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona także nie opisano istotnej statystycznie różnicy (test Spearmana, $p > 0.05$). Okazało się, że istnieje znacząca dodatnia korelacja (test Spearmana, $p < 0.05$) między nasileniem depresji w tygodniu „0” w zależności od czasu trwania choroby w latach. Pacjenci tacy mieli wyjściowo (w tygodniu „0”) większe nasilenie objawów depresji, a także część z nich gorzej reagowała na leczenie potencjalizujące z użyciem kwasów omega-3. Obecny epizod depresji u pacjentów, u których nie zaobserwowano poprawy wynosił odpowiednio 10, 12, 22, 6 i 3 miesiące. Tabela 8 przedstawia korelację między wyżej wymienionymi zmiennymi a wyjściowym nasileniem depresji w grupie potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi.

Tabela 8: Zależność między wyszczególnionymi zmiennymi a nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona w grupie badanej dla tygodnia „0”. (Test Spearmana)

Porównywane zmienne	N	Współczynnik korelacji	poziom p
HAMD "0" & Wiek	21	0,091	0,693
HAMD "0" & Czas trwania choroby (lata)	21	0,495	0,022
HAMD "0" & Ilość wszystkich epizodów depresji, w tym obecny	21	0,176	0,445
HAMD "0" & obecny epizod / czas trwania (miesiące)	21	-0,483	0,027

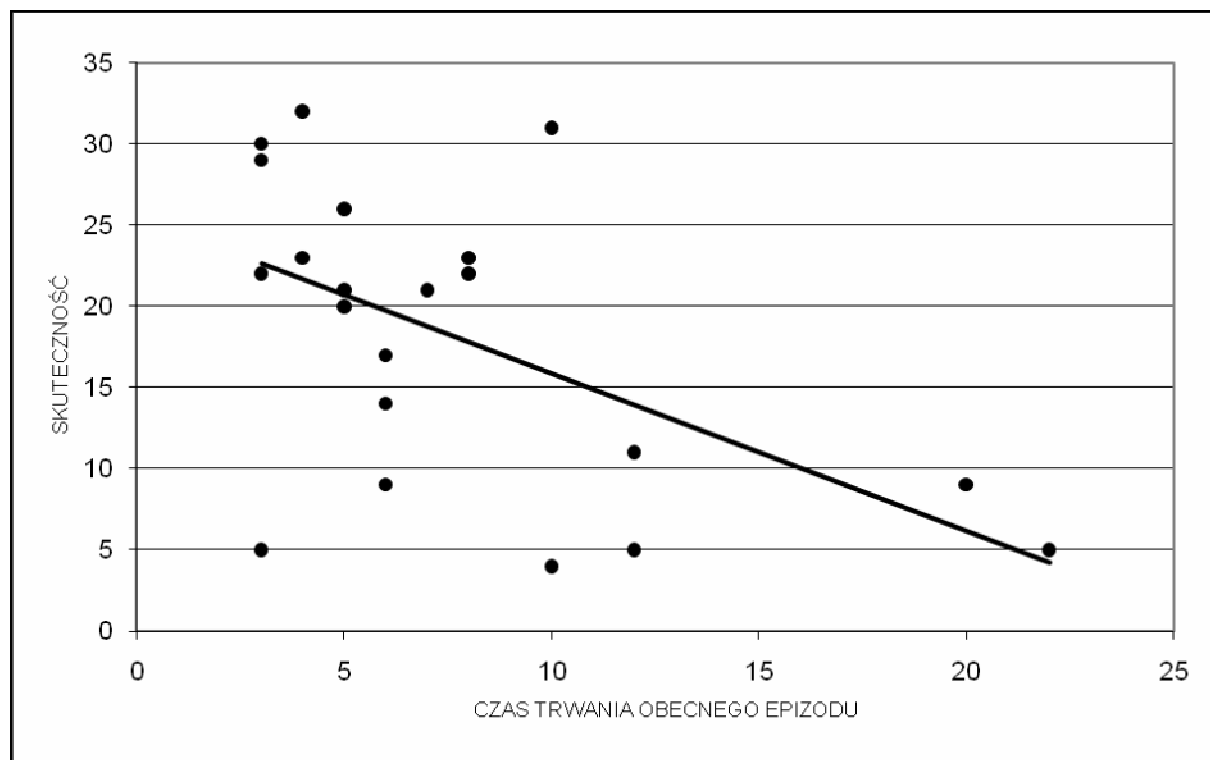
Korelacja między skutecznością potencjalizacji (mierzonej jako różnica punktacji skali Hamiltona w tygodniu 4 i tygodniu 0) a takimi zmiennymi jak wiek, płeć, rozpoznanie, obecność lub brak czynnika stresowego, ilość wszystkich epizodów depresji a także czas trwania choroby w latach nie była istotna statystycznie (test Spearmana, $p > 0.05$). Skuteczność wynikająca z zastosowania kwasów tłuszczowych korelowała natomiast w sposób dodatni z wyjściowym nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona w tyg „0” (test Spearmana, $p < 0.05$, $r = 0.443$). Im cięższa była depresja przed potencjalizacją tym lepsze korzyści terapeutyczne po 4 tygodniach badania. Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy czasem trwania obecnego epizodu a skutecznością potencjalizacji (test Spearmana, $p < 0.05$, $r = -0.494$). Im dłuższy czas trwania obecnego epizodu depresji tym niższa skuteczność wynikająca z potencjalizacji kwasami tłuszczowymi. Obie korelacje ilustrują poniższe wykresy.

Wykres 4. Zależność między skutecznością potencjalizacji (mierzonej jako różnica HDRS „4” i „0”) a nasileniem depresji w tygodniu „0” ($p < 0.05$, $r = 0.443$).



$p < 0.05$ $r = 0.443$

Wykres 5. Zależność między skutecznością potencjalizacji mierzonej jako różnica HDRS „4” i „0”) a czasem trwania obecnego epizodu w miesiącach ($p < 0.05$, $r = -0.494$).



$p < 0.05$ $r = -0.494$

4.3. Wpływ dodania kwasów tłuszczowych na parametry laboratoryjne

Pacjenci w grupie badanej mieli wykonywane badania laboratoryjne w pierwszym dniu potencjalizacji oraz po 2 i po 4 tygodniach. Badano lipidogram, czynność wątroby oraz kinazę kreatyninową. Niemal wszyscy pacjenci włączeni do badania z epizodem ciężkim depresji lekoopornej od początku mieli nieprawidłowy lipidogram – podwyższone wartości cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów, zaniżone wartości HDL.

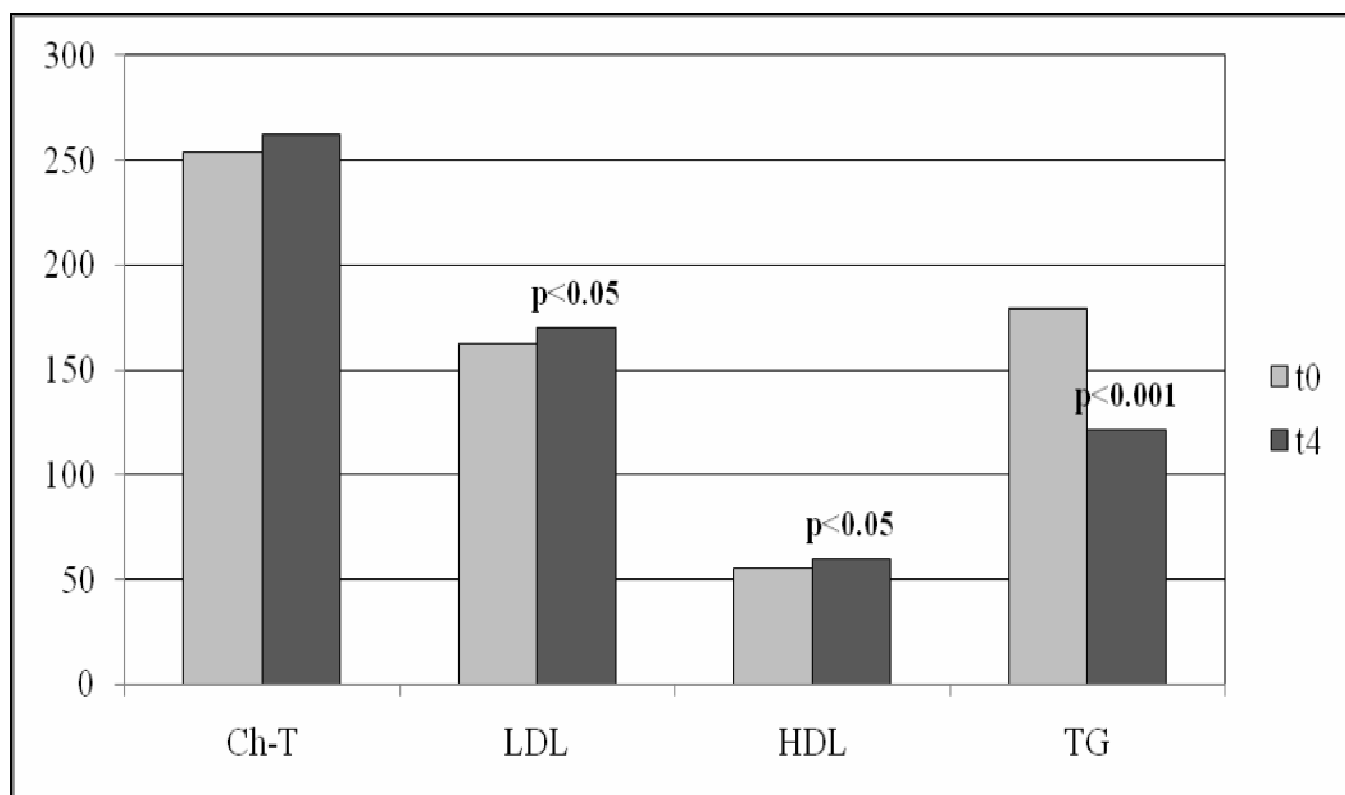
Tabela 9. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie badanej – lipidogram (mg/dl)

Lp.	tydz 0				tydz 4			
	Ch-T	LDL	HDL	TG	Ch-T	LDL	HDL	TG
1	216	137	45	169	237	161	54	108
2	200	96	53	255	207	128	55	121
3	237	165	52	95	302	207	75	97
4	258	176	39	214	235	170	31	174
5	263	190	48	123	233	163	58	62
6	251	155	69	136	243	150	73	61
7	345	244	39	313	360	277	39	222
8	201	114	63	115	254	165	70	101
9	216	128	58	190	230	135	66	144
10	236	123	39	372	242	153	40	246
11	233	156	34	212	311	245	41	128
12	276	177	70	145	252	157	72	114
13	279	165	78	181	250	159	74	87
14	239	159	43	181	252	182	51	94
15	223	142	63	90	244	163	67	73
16	216	146	57	66	212	144	51	86
17	220	115	58	211	233	120	71	115
18	279	177	69	164	294	210	67	89
19	267	173	75	96	290	183	80	89
20	366	267	60	193	304	69	71	155
21	316	214	52	239	329	237	56	180

Skróty użyte w Tabeli 9: **Ch-T** , cholesterol całkowity; **LDL**- lipoproteina małej gęstości (Low Density Lipoproteins), **HDL**- lipoproteina dużej gęstości (High Density Lipoproteins), **TG**- triglicerydy.

Cholesterol całkowity po 4 tygodniach potencjalizacji za pomocą kwasów omega-3 mimo tendencji zwyżkowej nie zmienił się w sposób istotny statystycznie (test Wilcoxona, $p > 0.05$). Zarówno LDL i HDL zwiększyły się i była to zmiana istotna statystycznie (test Wilcoxona, $p < 0.05$). Największa różnica miała miejsce dla TG, które obniżyły się w sposób istotnie statystyczny (test Wilcoxona, $p < 0.001$). Należy podkreślić, iż część pacjentów, u których nastąpiła remisja, a u której po 2 miesiącach wykonano kontrolny lipidogram, wykazywała tendencję do normalizacji poziomu LDL.

Wykres 4. Zmiany wartości średnich Ch-T, LDL, HDL i TG (mg/dl) przed i po zakończeniu 4 tygodni potencjalizacji.



Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między skutecznością potencjalizacji (mierzonej jako różnica między HDRS „4” i „0”) a wyjściowym poziomem cholesterolu całkowitego, LDL, HDL czy triglicerydów (test Spearmana, $p > 0.05$).

Kolejnymi parametrami badanymi w trakcie potencjalizacji były AST (aminotransferaza asparaginianowa), ALT (aminotransferaza alaninowa) oraz CK (kinaza kreatyninowa).

Oceniano je na początku badania a następnie co 2 tygodnie.

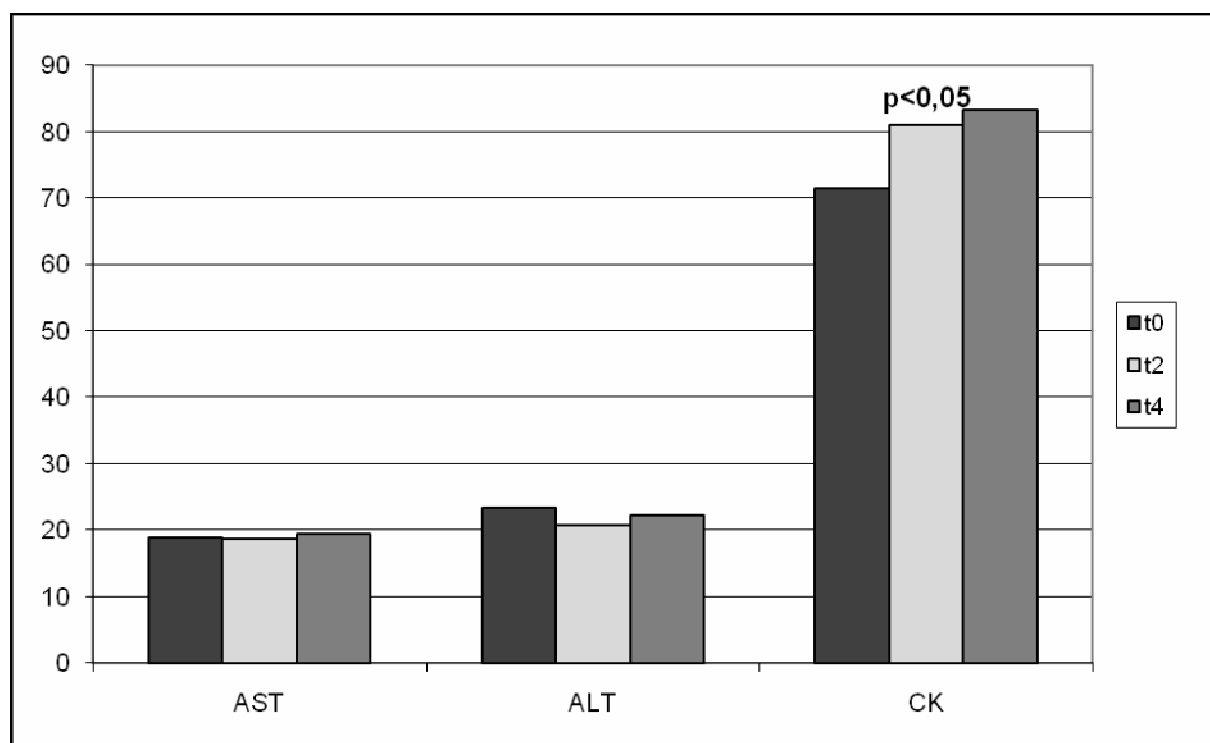
Szczegółowo opisuje to Tabela 10.

Tabela 10: Wyniki badań laboratoryjnych w grupie badanej – ALT, AST i CK (U/l)

Lp.	Tydzień 0			Tydzień 2			Tydzień 4		
	AST	ALT	CK	AST	ALT	CK	AST	ALT	CK
1	10	12	36	22	12	45	11	18	53
2	18	21	101	18	21	152	13	17	158
3	23	52	49	20	30	110	18	23	71
4	19	14	37	19	20	74	14	23	45
5	17	13	120	16	9	126	19	11	170
6	20	21	117	24	30	131	19	20	110
7	16	14	25	14	14	22	20	21	35
8	15	15	42	24	25	51	14	18	44
9	12	12	60	12	10	64	14	10	39
10	46	86	48	33	64	53	38	65	65
11	23	20	49	22	23	57	28	22	90
12	15	9	41	12	12	40	14	16	56
13	15	21	68	18	21	70	28	31	74
14	22	19	110	21	17	105	22	17	114
15	14	20	139	15	17	129	19	15	122
16	15	15	120	16	10	101	13	10	135
17	17	15	48	16	15	56	17	15	61
18	29	45	85	14	18	106	27	39	101
19	11	24	43	12	20	45	15	19	54
20	16	16	118	18	17	114	19	20	106
21	22	26	43	25	31	49	24	35	46

Wartości ALT i AST nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie (Test Friedmana, $p > 0.05$), po 4 tygodniach stosowania potencjalizacji mieściły się w zakresie normy. Wartości CK zwiększyły się w sposób istotny statystycznie między tygodniem „0” a tygodniem „4” (Test Friedmana, $p > 0.05$). Wartości CK po 4 tygodniach potencjalizacji za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 nie przekraczały jednak u żadnego z pacjentów normy (mężczyźni: 55-370 U/l, kobiety: 40-285 U/l).

Wykres 5. Zmiany wartości uśrednionych dla AST, ALT oraz CK w poszczególnych tygodniach potencjalizacji



Stosowane dawki kwasów omega-3 były dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Nikt nie zgłaszał żadnych objawów niepożądanych. Jedna osoba odczuwała rybny posmak, co nie stanowiło dla niej uciążliwej dolegliwości.

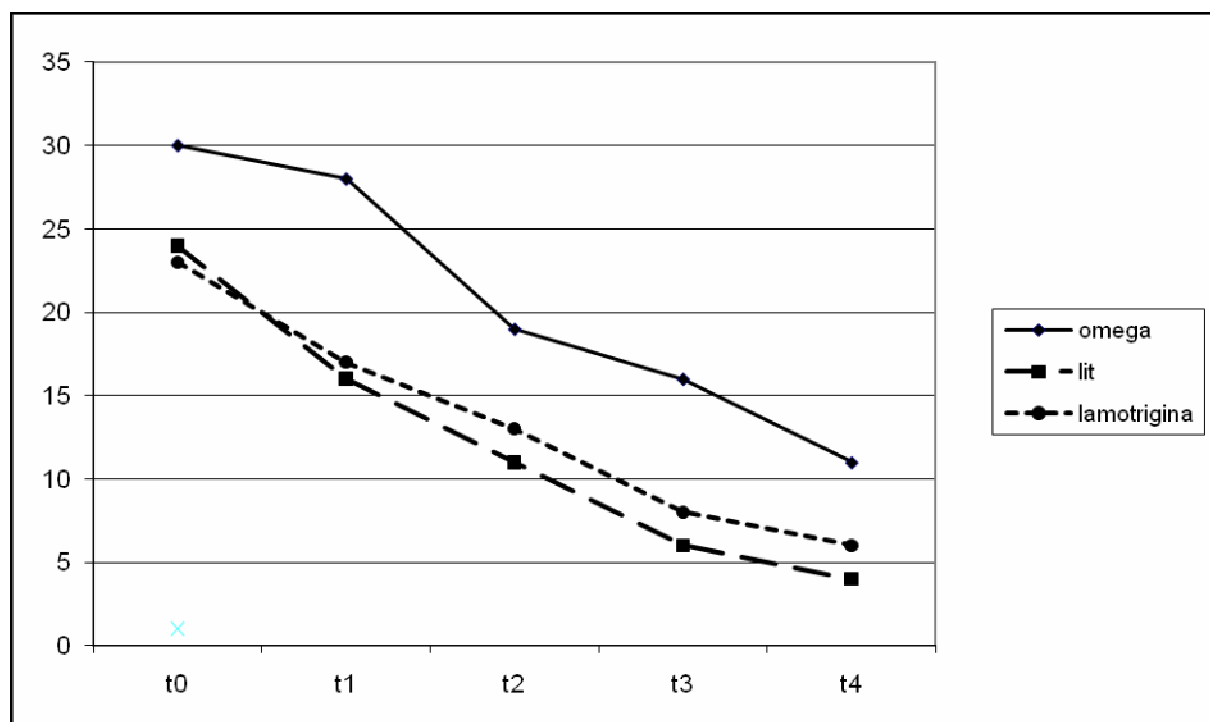
4.4. Porównanie skuteczności potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 ze skutecznością potencjalizacji za pomocą litu lub lamotriginy.

Dokonano porównania skuteczności potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 ze skutecznością potencjalizacji za pomocą litu lub lamotriginy.

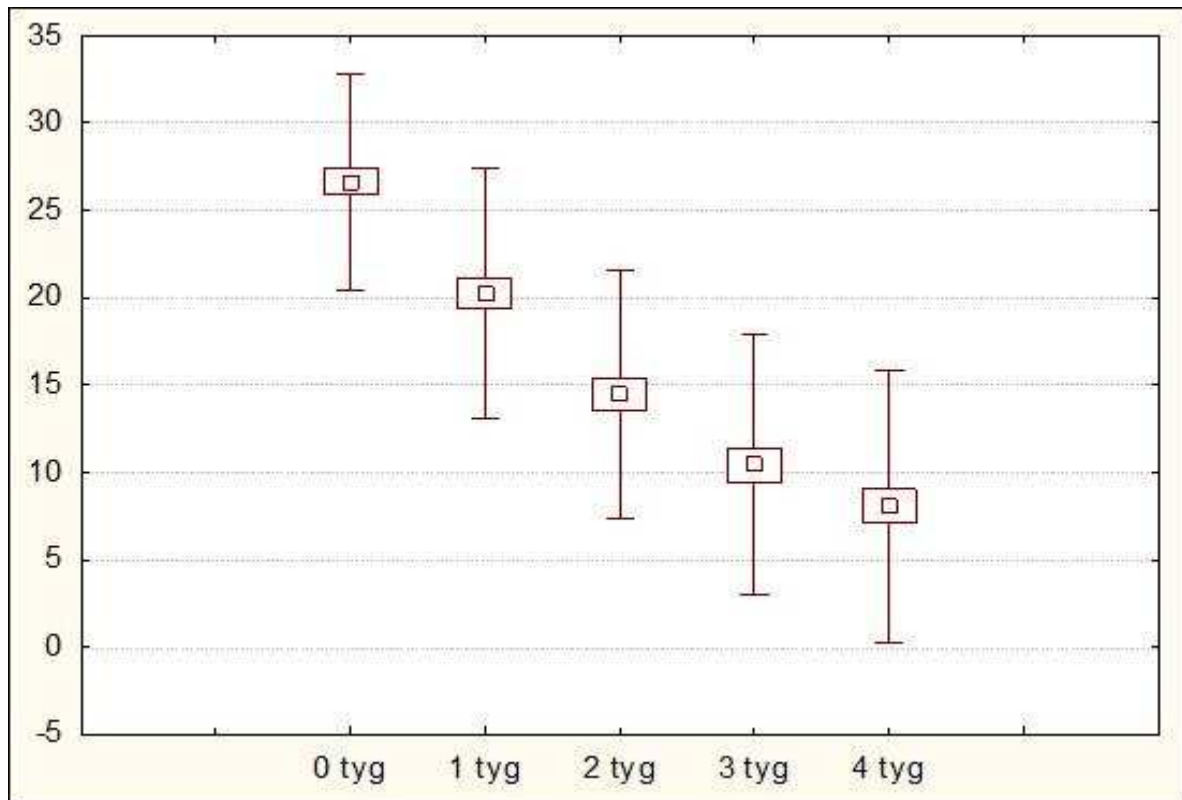
Wykres 6 przedstawia porównanie nasilenia depresji mierzonej skalą Hamiltona dla grupy badanej (linia ciągła) z dwiema grupami porównawczymi (lit i lamotrigina). Pacjenci w obu grupach porównawczych byli badani podobnie jak w grupie eksperymentalnej w dniu rozpoczęcia badania - tydzień „0” oraz po 1, 2, 3 i 4 tygodniu.

Wykres 7 przedstawia nasilenie depresji z uwzględnieniem odchyłeń standardowych dla punktacji Hamiltona u pacjentów wszystkich trzech grup (Test Friedmana, $p < 0.05$).

Wykres 6. Nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona w przebiegu potencjalizacji za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3, litu i lamotryginy.



Wykres 7: Nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona w przebiegu potencjalizacji dla wszystkich grup pacjentów. (Test Friedmana, $p < 0.05$)



Widać wyraźne obniżenie nasilenia objawów depresji u wszystkich badanych chorych.

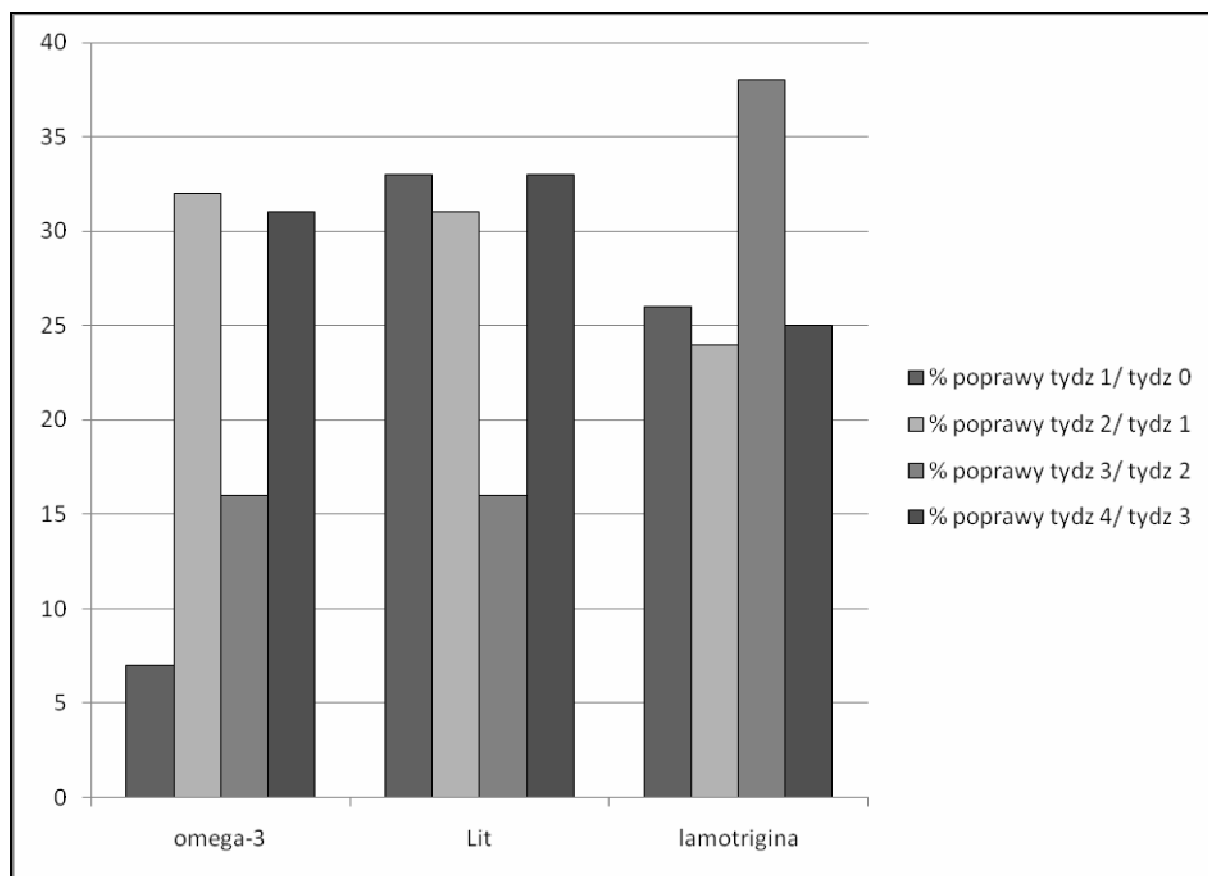
Oceniano także procent poprawy nasilenia depresji w stosunku do wartości wyjściowych dla każdej z trzech grup. Wyniki opisuje tabela 11 oraz wykres 8.

Tabela 11. Punktacja mierzona skalą Hamiltona (mediana \pm odchylenie standardowe) w poszczególnych tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego z użyciem kwasów omega-3, litu i lamotriginy ($p < 0.0001$, test kolejności par Wilcoxon).

% poprawy	omega-3	lit	lamotrigina
tydz 0	30 \pm 6	24 \pm 6	23 \pm 6
% poprawy tydz 1/ tydz 0	7	33	26
tydz 1	28 \pm 6	16 \pm 6	17 \pm 5
% poprawy tydz 2/ tydz 1	32	31	24
tydz 2	19 \pm 7	11 \pm 7	13 \pm 6
% poprawy tydz 3/ tydz 2	16	16	38
tydz 3	16 \pm 8	6 \pm 8	8 \pm 5
% poprawy tydz 4/ tydz 3	31	33	25
tydz 4	11 \pm 8	4 \pm 8	6 \pm 5
% poprawy tydz 4/ tydz 0	63	83	74
tydz 4/tydz 0	P<0.00006	P<0.00004	P<0.00009

W odniesieniu do wartości początkowych po 4 tygodniach potencjalizacji uzyskano odpowiednio 63% poprawy dla grupy potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi omega-3, 83% dla grupy z zastosowaniem litu oraz 74% poprawy w grupie z lamotryginą. W pierwszym tygodniu lit pogobnie jak lamotrigina miały przewagę nad kwasami tłuszczowymi omega-3 w zakresie poprawy nastroju. Z kolei w trzecim tygodniu lamotrigina okazała się skuteczniejsza względem litu i kwasów omega-3. W czwartym tygodniu zarówno lit jak kwasy omega-3 mają zbliżoną skuteczność, nieco większą od lamotriginy.

Wykres 8: Procent poprawy po kolejnych tygodniach a także w odniesieniu do wartości początkowych dla grupy badanej oraz grup porównawczych.



Porównując każdą z zastosowanych metod potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego można stwierdzić istotne statystycznie różnice w nasileniu objawów depresji w poszczególnych tygodniach. Dla grupy w której zastosowano kwasy omega-3 najbardziej istotna różnica ($P < 0.001$, Test Friedmana) widoczna jest między tygodniem „0” a tygodniem 2,3 i 4 oraz między tygodniem 1 a 3 i 4. W przypadku potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego z zastosowaniem lamotriginy nasilenie depresji istotnie zmniejsza się w

tygodniu 3 i 4, $p < 0.001$ (Test Friedmana). W grupie pacjentów potencjalizowanych litem wartości nasilenia depresji mierzonej skalą Hamiltona istotnie zmniejszają się w tygodniu 2,3 i 4 ($p < 0.001$, Test Friedmana). Szczegółowo opisuje te zależności Tabela 12.

Tabela 12. Wartości p dla porównania nasilenia depresji mierzonej skalą Hamiltona w grupie potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi, litem oraz lamotryginą w poszczególnych tygodniach trwania potencjalizacji. Test Friedmana

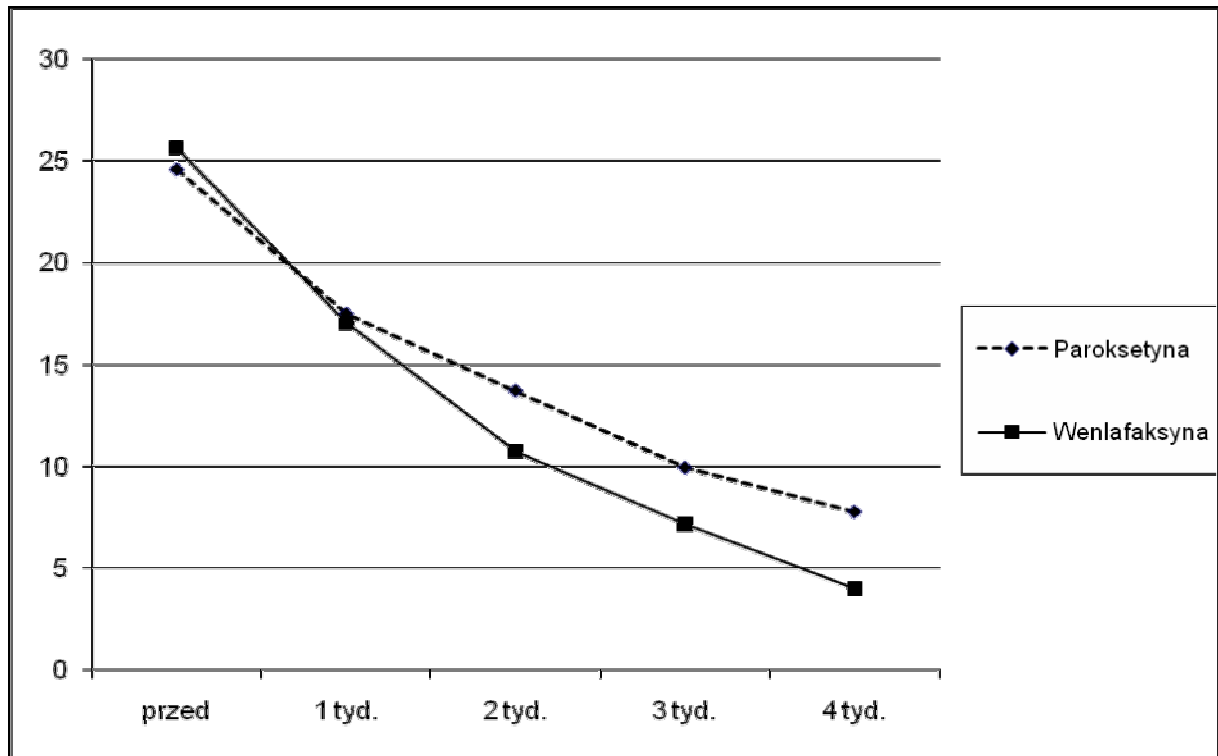
Tygodnie badania	Omega-3	lamotrygina	lit
HDRS tydz 0 vs.HDRS tydz1	$P > 0,05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$
HDRS tydz 0 vs.HDRS tydz 2	$P < 0.001$	$P < 0.01$	$P < 0.001$
HDRS tydz 0 vs.HDRS tydz 3	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
HDRS tydz 0 vs.HDRS tydz 4	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
HDRS tydz 1 vs. HDRS tydz 2	$P > 0,05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$
HDRS tydz 1 vs. HDRS tydz 3	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.01$
HDRS tydz 1 vs. HDRS tydz 4	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
HDRS tydz 2 vs.HDRS tydz 3	$P > 0,05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$
HDRS tydz 2 vs.HDRS tydz 4	$P < 0.05$	$P < 0.01$	$P < 0.05$
HDRS tydz 3 vs.HDRS tydz 4	$P > 0,05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$

Dokonano analizy czynników wpływających na skuteczność potencjalizacji w każdej z trzech grup.

W grupie porównawczej nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jedno- (22 pacjentów) lub dwubiegunowej (20 pacjentów). Nie stwierdzono również korelacji między zmniejszeniem liczby punktów w skali Hamiltona a długością choroby, jak również między długością trwania epizodu depresyjnego przed procedurą potencjalizacji (test Spearmana, $p > 0.05$).

Przebieg nasilenia objawów depresji w trakcie potencjalizacji litem i lamotryginą u pacjentów uprzednio leczonych paroksetyną bądź wenlafaksyną przedstawia wykres 9.

Wykres 9. Nasilenie objawów depresji w grupie kontrolnej (lit i lamotrygina) ze względu na zastosowany uprzednio lek przeciwdepresyjny.



Potencjalizacja była istotnie bardziej skuteczna w przypadku wenlafaksyny w porównaniu do paroksetyny. Różnica w nasileniu depresji zaznaczyła się począwszy od 2 tygodnia stosowania litu bądź lamotryginy.

5. Omówienie wyników

5.1. Skuteczność potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego z zastosowaniem kwasów tłuszczowych omega-3 w depresji lekoopornej.

W niniejszym badaniu wykazano, że dodanie dużych dawek kwasów omega-3 do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów depresji mierzonej Skalą Hamiltona u większości pacjentów z depresją lekooporną. W przeprowadzonym badaniu kwasy tłuszczowe omega-3 wykazały proporcjonalnie podobną skuteczność jak potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą litu lub lamotriginy. Po uwzględnieniu istotnie wyższego wstępnego nasilenia depresji w grupie badanej, poprawa kliniczna po dodaniu kwasów tłuszczowych była proporcjonalna do potencjalizacji za pomocą litu i lamotriginy. Jedynie w pierwszym tygodniu skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 była niższa w porównaniu do pozostałych grup. Ostatecznie procent poprawy w stosunku do wartości początkowych nasilenia depresji wynosił odpowiednio 63% w grupie badanej, 83% w grupie z zastosowaniem litu i 74% w grupie z zastosowaniem lamotriginy.

Uzyskane wyniki korespondują z dotychczasowymi rezultatami badań, które wykazały, że zastosowanie kwasów omega-3 jako suplementacji do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego, może nieść istotne korzyści terapeutyczne.

Liczne badania, w tym wiele randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo potwierdzają korzystny wpływ potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego - zwłaszcza epizodu ciężkiego - z użyciem kwasów omega-3. W niniejszej pracy analiza między nasileniem depresji przed wdrożeniem potencjalizacji a jej skutecznością potwierdza istotną statystycznie dodatnią korelację, tzn. im cięższa depresja

tym lepsze wyniki. Autorzy wielu badań, w tym także sceptycznych co do stosowania kwasów tłuszczowych w leczeniu zaburzeń afektywnych (Appleton i wsp., 2006, Rogers i wsp., 2008), zwracają uwagę na potencjalną korzyść z zastosowania kwasów omega-3 w leczeniu dużej depresji, zwłaszcza pacjentów z epizodem depresji ciężkiej.

Poprawa nastroju miała miejsce zarówno w przebiegu zaburzeń afektywnych jednolitych i dwubiegunowych. Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależnej od wtórnych przekaźników postuluje, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może odgrywać rolę nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów (Horrobin i Benne, 1999). EPA i DHA wywierają podobny wpływ modulujący na szlak przepływu sygnału z udziałem wtórnych przekaźników, jak sole litu czy walproinian. Część badań potwierdza wpływ przeciwdepresyjny kwasów a także istotnie dłuższe remisje w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej (Stoll i wsp., 1999, Frangou i wsp., 2006, Osher i wsp., 2005). Keck i wsp. (2003, 2003a) nie opisali natomiast różnicy między placebo a EPA w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej – zastosowana dawka wynosiła tu jednak 6g/dobę.

Dotychczasowe badania nad depresją lekooporną w większości dotyczą pacjentów w przebiegu zaburzeń afektywnych jednolitych. Niewielka liczba pacjentów z epizodem depresji lekoopornej ujmowana w badaniach nad potencjalizacją leczenia przeciwdepresyjnego ma rozpoznane zaburzenia afektywne dwubiegunowe.

W niniejszym badaniu na 21 pacjentów z epizodem depresji ciężkiej tylko dwie osoby miały rozpoznaną chorobę afektywną dwubiegunową. Obie z nich uzyskały remisję po 4 tygodniach potencjalizacji, a remisja utrzymywała się do końca obserwacji (przez kolejne 2 miesiące po zakończeniu 4 tygodni badania), u żadnego z nich nie nastąpiła zmiana faz. Nie

wykazano jednak istotnego statystycznie związku skuteczności potencjalizacji z depresją w przebiegu CHAD, co wynika ze zbyt dużej różnicy w liczebności między grupami.

Dokonano kilku metaanaliz uwzględniających dotychczasowe poprawne metodologicznie badania z użyciem kwasów omega-3 w leczeniu chorób afektywnych. Potwierdzają one skuteczność stosowania kwasów EPA i DHA w depresji (Lin i Su, 2007, Freeman i wsp., 2006, Martins, 2009). Większość z przeprowadzonych badań wykazuje lepszą efektywność wysokich dawek EPA ≥ 1 g (Stoll i wsp., 1999, Nements i wsp., 2002, Pett i Horobin, 2002, Su i wsp., 2003, Frangou i wsp., 2006, Osher i wsp., 2005). Stosowane w dotychczasowych badaniach dawki oscylują między 0.6 a 6g/dobę EPA oraz 2.2 a 3.4 DHA, zmienny jest także stosunek EPA/DHA. W niniejszym badaniu zastosowano wysoką dawkę EPA w stosunku do DHA (2,2/0.7mg) osiągając zbieżne wyniki z wyżej opisanymi pracami. Potwierdza to przewagę EPA nad DHA w leczeniu depresji.

Istotny jest także fakt odpowiedniego stosunku EPA do DHA. Monoterapia DHA nie wykazała skuteczności w leczeniu depresji (Marangell i wsp., 2003), stosowanie preparatów o niskim stosunku EPA/DHA (0.6/2.4g) także nie było bardziej skuteczne w stosunku do placebo (Silvers i wsp., 2005). Dotychczasowe doniesienia kładą nacisk na większe znaczenie EPA niż DHA w leczeniu zaburzeń afektywnych – w przeciwieństwie do suplementacji w ciąży, podczas karmienia oraz w wieku niemowlęcym, gdzie istotny jest poziom DHA. Nie wykazano dotychczas w sposób jednoznaczny jaka jest optymalna dawka, która miałaby zastosowanie w psychiatrii w poszczególnych jednostkach chorobowych. 2,2 g EPA oraz 700 mg DHA użyte w przeprowadzonym badaniu różnią się istotnie proporcją w porównaniu do dotychczasowych prac. Dawka i poziom EPA do DHA uwarunkowany jest składem jakościowym i ilościowym preparatu „eye q” (EPA, DHA, kwas gamma linolenowy, witamina E i olej z wiesiołka) co mogło mieć też wpływ na działanie preparatu.

Zestawienie grupy badanej z grupami porównawczymi, gdzie stosowano lit i lamotryginę potwierdza skuteczność kwasów omega-3 jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Należy tu jednak zwrócić uwagę na różnice grupy badanej z grupami porównawczymi ze względu na wyjściowe nasilenie depresji. Punktacja mierzona Skalą Hamiltona była średnio o 6.5 punktu wyższa w grupie z omega-3 niż w grupach porównawczych. Zarówno lamotrygina jak i lit są uznanymi w psychiatrii metodami potencjalizacji działania podstawowego leku przeciwdepresyjnego. Korzystny efekt terapeutyczny z zastosowaniem litu można uzyskać u około połowy chorych lekoopornych, niekiedy bardzo szybki (1-2 doby) (Rybakowski i Makowski, 1999, Pużyński, 2005, Walter i wsp., 1998, Bertschy i wsp., 2003, Crossley i Bauer, 2007). Pożądany poziom litu we krwi powinien przekraczać 0.4 (0.4-0.8) mEq/litr, a dawki leku przeciwdepresyjnego mieścić się w oknie terapeutycznym, długość stosowania 2-4 tygodnie (Pużyński, 2007).

Lamotrygina także ma wpływ potencjalizujący działanie leków przeciwdepresyjnych. Porównanie litu i lamotryginy jako dodatku do dotychczasowego leczenia przeciwdepresyjnego, nie wykazało istotnych różnic (Rybakowski i wsp., 2009.) Inne badania także potwierdzają skuteczność lamotryginy jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego (Normann i wsp., 2002, Schindler i Anghelescu, 2007, Suppes i wsp., 2008, Van der Loos i wsp., 2008, Ivovic, 2009).

W niniejszym badaniu wykazano miał miejsce u chorych, u których lekiem potencjalizowanym była wenlafaksyna. Natomiast po 4 tygodniach większe korzyści terapeutyczne obserwowano u pacjentów, u których potencjalizowanym lekiem była paroksetyna. Jest to różnica w porównaniu z wynikami uzyskanymi w trakcie potencjalizacji litem i lamotryginą, gdzie większą poprawę notowano u pacjentów leczonych wenlafaksyną. To ostatnie koresponduje z wynikami, jakie uzyskali Mazeh i wsp. (2007) w

randomizowanym badaniu porównawczym u pacjentów w starszym wieku z depresją lekooporną, gdzie wykazano istotnie lepsze działanie wenlafaksyny w porównaniu do paroksetyny.

Ostatnie doniesienia (Jazayeri i wsp., 2008) sugerują, że istotna poprawa w zakresie objawów depresji leczonej za pomocą suplementacji kwasami omega-3, może mieć miejsce nawet po 6 i 7 tygodniu leczenia. Być może brak lub niepełna poprawa u 9 pacjentów mogły mieć związek ze zbyt krótkim okresem leczenia z użyciem kwasów omega-3, ale także z dłuższym okresem trwania obecnego epizodu depresyjnego.

5.2. Czynniki wpływające na skuteczność potencjalizacji z użyciem kwasów omega-3

Jak już wspomniano, skuteczność wynikająca z zastosowania kwasów tłuszczowych korelowała w sposób dodatni z wyjściowym nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona w tyg „0”. Średnia wartość nasilenia depresji na początku badania była także istotnie wyższa niż w grupach porównawczych, co miało wpływ na wynik badania. Im cięższa była depresja przed potencjalizacją tym lepsze korzyści terapeutyczne po 4 tygodniach badania.

W obecnym badaniu wykazano także ujemną istotną statystycznie korelację między czasem trwania obecnego epizodu depresji a skutecznością potencjalizacji. Im dłuższy był aktualny epizod depresji tym stosowanie kwasów tłuszczowych jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego przynosiło mniejsze korzyści terapeutyczne.

Na uwagę zasługuje też fakt, iż wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli wyjściowo podwyższony cholesterol całkowity, w tym także LDL. Zdecydowana większość z tych osób nie pobierała żadnych leków obniżających parametry lipidogramu. Jak wiadomo, podwyższone wartości cholesterolu znacznie obniżają aktywność delta-6-desaturazy, enzymu niezbędnego w cyklu przemian kwasów tłuszczowych omega-3. Być może tak wysokie wartości dodatkowo rosnące w trakcie potencjalizacji z użyciem wysokich dawek EPA miały wpływ brak poprawy u kilku pacjentów. Nie potwierdziła tych rozważań analiza statystyczna - żaden z parametrów lipidogramu nie wpływał w sposób istotny na wyniki potencjalizacji.

Kolejną zmienną wpływającą na efekt potencjalizacji okazała się wartość stosowanego leku przeciwdepresyjnego – wenlafaksyny i paroksetyny. W przypadku potencjalizacji z użyciem litu i lamotriginy skuteczność kliniczna była wyższa dla wenlafaksyny. W grupie

potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi po dwóch tygodniach potencjalizacji lepsze rezultaty opisywano dla pacjentów leczonych wenlafaksyną, a po czterech paroksetyną.

Korelacja między skutecznością potencjalizacji (mierzonej jako różnica punktacji skali Hamiltona w tygodniu 4 i tygodniu 0) a takimi zmiennymi jak wiek, płeć, rozpoznanie, obecność lub brak czynnika stresowego, ilość wszystkich epizodów depresji a także czas trwania choroby w latach nie była istotna statystycznie.

5.3. Bezpieczeństwo stosowania kwasów omega-3 jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego.

W zakresie lipidogramu cholesterol całkowity po 4 tygodniach potencjalizacji za pomocą kwasów omega-3 mimo tendencji zwykłej nie zmienił się w sposób istotny statystycznie. Zarówno LDL i HDL zwiększyły się i była to zmiana istotna statystycznie. Największa różnica miała miejsce dla TG, które obniżyły się w sposób istotnie statystyczny.

Zaobserwowana tendencja do wzrostu cholesterolu całkowitego dotyczyła obu frakcji LDL i HDL – jeśli wzrost HDL jest efektem pozytywnym, to już wzrost LDL nierzadko wymagał włączenia statyn. Na uwagę zasługuje także fakt, iż wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli już wyjściowo podwyższone wartości cholesterolu całkowitego – w tym podwyższony LDL, triglicerydy i obniżony HDL – a tylko dwie osoby leczyły się z powodu hipercholesterolemii. Istnieje możliwość związku między hipercholesterolemią a lekoopornością depresji. Związek między podwyższonymi wartościami LDL oraz obniżonymi wartościami HDL a depresją opisuje Sadeghi i wsp. (2011). Zarówno podwyższony poziom cholesterolu, towarzyszące schorzenia układu krwionośnego, nieprawidłowa dieta, otyłość oraz wiek mogą mieć wpływ na obniżenie EPA i DHA w organizmie w grupie badanej. Wyżej wymienione czynniki obniżają bowiem aktywność enzymu $\Delta 6$ desaturazy - kluczowego w metabolizmie kwasów tłuszczowych omega-3. U wszystkich pacjentów kwasy omega-3 znacznie obniżyły poziom triglicerydów. Pacjenci, którzy wykazali poprawę kliniczną i którzy następnie brali połowę dawki omega-3 mieli wykonany ponowny lipidogram – poziom LDL obniżał się a poziom triglicerydów utrzymywał się na obniżonych wartościach. Pacjenci w trakcie badania nie zgłaszali żadnych istotnych działań niepożądanych, poza przypadkami posmaku ryby. Jedno z najnowszych doniesień w literaturze medycznej także potwierdza skuteczność suplementacji kwasów

tłuszczowych omega-3 w leczeniu przeciwdepresyjnym umożliwiające zmniejszenie dawki leku podstawowego, a co za tym idzie obniżenie ilości objawów niepożądanych (Laino i wsp., 2010)

Jeśli chodzi o wartości ALT i AST nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie, po 4 tygodniach stosowania potencjalizacji mieściły się w zakresie normy. Wartości CK zwiększyły się w sposób istotny statystycznie między tygodniem „0” a tygodniem „4”. Wartości CK po 4 tygodniach potencjalizacji za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 nie przekraczały jednak u żadnego z pacjentów normy (mężczyźni: 55-370 U/l, kobiety: 40-285 U/l).

5.4. Ograniczenia dotyczące wyników przeprowadzonego badania.

Istnieje wiele badań potwierdzających związek między kwasami tłuszczowymi omega-3 a etiopatogenezą chorób afektywnych. Wyniki rozlicznych badań nie potwierdzają dotychczas jednoznacznych dowodów na korzyści płynące z zastosowania kwasów w leczeniu depresji. Wydaje się, iż najlepiej udokumentowaną rolę spełnia EPA w wysokich dawkach w leczeniu wspomagającym zwłaszcza w przypadku epizodu depresji ciężkiej. W większości badań liczebność grup jest niska, populacje są heterogenne, zastosowane dawki EPA i DHA istotnie różnią się od siebie. Wiele badań, mimo, że zostały przeprowadzone w sposób poprawny metodologicznie, z randomizacją, podwójnie zaślepienie, z zastosowaniem placebo, wciąż nie potwierdza konkretnej dawki, optymalnego czasu stosowania i ewentualnych objawów niepożądanych przy długotrwałej suplementacji kwasami omega-3.

Przeprowadzone przeze mnie badanie niesie za sobą niewątpliwie kilka problemów metodologicznych, które wymagają wyjaśnienia.

Grupa badana i porównawcze nie podlegały randomizacji, co wynikało z faktu, iż grupy porównawcze były stworzone niezależnie. Kwalifikacja do badania odbywała się z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczania – grupa pacjentów zakwalifikowanych do badania, pozyskiwana w ciągu 2 lat pracy na oddziale chorób afektywnych nie stanowiła losowej próby populacji dostępnej.

W badaniu nie zastosowano porównania do placebo, gdyż podawanie placebo pacjentom po minimum drugiej kuracji przeciwdepresyjnej przy utrzymujących się objawach epizodu depresji ciężkiej, budziłoby, w przekonaniu badacza, kontrowersje natury etycznej.

Kolejnym ograniczeniem interpretacji wyników niniejszego badania jest fakt niskiej liczebności zarówno grupy badanej jak i porównawczych. Wynika to z faktu, iż z grupy

pacjentów wstępnie kwalifikowanych do badania, niemal połowa po 4 tygodniach prawidłowo prowadzonej kolejnej farmakoterapii przeciwdepresyjnej nie przekraczała w badaniu klinicznym 18 punktów mierzonych skalą Hamiltona. Dwuletni proces rekrutacji pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych potwierdza niejako wiarygodność oraz trudność w pozyskaniu większej ilości badanej populacji. Poza tym jedna osoba została wycofana w pierwszym tygodniu badania ze względu na nowe schorzenie somatyczne niezdiagnozowane wcześniej, kolejne dwie osoby zostały wykluczone po kilku dniach potencjalizacji ze względu na wycofanie zgody oraz decyzji o zmianie podstawowego leku przeciwdepresyjnego.

Na uwagę zasługuje również czas trwania badania, który może być czynnikiem wpływającym na wyniki. Otóż za kryterium czasowe braku poprawy stanu psychicznego mierzonego skalą Hamiltona przyjęto 4 tygodnie dla monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym oraz 4 tygodnie dla samej potencjalizacji. Zapewne większą wiarygodność otrzymanych wyników uzyskanoby przy wydłużeniu tego czasu do 6 tygodni dla każdej z interwencji. Kryteria czasowe musiały być jednakowe jak w przypadku grup porównawczych, uzyskanych, jak już wspomniałam, niezależnie.

Kolejnym aspektem ograniczającym jednoznaczność wyników jest niejednorodność grupy badanej oraz grup porównawczych pod względem nasilenia depresji przed wdrożeniem potencjalizacji. Pacjenci potencjalizowani kwasami omega-3 mieli istotnie większe nasilenie depresji mierzonej skalą Hamiltona, co także wpływa na końcowy efekt oraz interpretację wyników.

Nie badano stężeń kwasów tłuszczowych w erytrocytach, co mogłoby także wpłynąć na interpretację wyników.

Preparat eye-q, zastosowany w niniejszym badaniu, poza kwasem EPA i DHA, zawiera także niewielkie ilości witaminy E, kwasu gamma linolenowego oraz oleju z wiesiołka, co także należy uwzględnić w interpretacji wyników.

Mimo szczegółowej charakterystyki pacjentów zakwalifikowanych do badania nie oceniano nawyków dietetycznych u pacjentów w grupach porównawczych (żaden z pacjentów w grupie badanej nie spożywał ryb wg zaleceń piramidy żywieniowej, większość z nich paliła papierosy, poziom lipidogramu każdego pacjenta cechował się podwyższonymi wartościami LDL, TG i cholesterolu całkowitego).

Nową jakością w przeprowadzonym przeze mnie badaniu jest jednak fakt, iż zakwalifikowani ostatecznie pacjenci tworzą jednolitą grupę z epizodem depresji ciężkiej lekoopornej. Fakt, iż większość z nich uzyskała poprawę samopoczucia powinno być zachętą do zaplanowania kolejnych poprawnych metodologicznie badań z zastosowaniem kwasów omega-3, tym bardziej, że coraz częściej potwierdza się ich skuteczność w innych dziedzinach medycyny.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej ograniczenia dotyczące metodyki badania, należy rozważnie interpretować uzyskane wyniki. Kwasy tłuszczowe omega-3 są niewątpliwie ciekawą i popartą naukowo oraz klinicznie metodą augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku epizodu ciężkiego depresji. Metoda ta wymaga jeszcze dalszych badań oraz wyszczególnienia specyfiki populacji, która mogłaby uzyskać największe korzyści z zastosowania tej metody.

6. Podsumowanie.

W ostatnich latach zauważa się wzrastające zainteresowanie użyciem kwasów omega-3 w leczeniu chorób afektywnych, zwłaszcza wtedy, kiedy pojawiają się trudności związane z zastosowaniem standardowych leków przeciwdepresyjnych, np. u kobiet w ciąży, matek karmiących, dzieci, a także, jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej. Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 potwierdzony jest zarówno w etiopatogenezie jak i w leczeniu zaburzeń afektywnych. Istnieje szereg hipotez potwierdzających związek między kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 a występowaniem i nasileniem depresji. Opisują to zarówno dane epidemiologiczne jak i badania obserwacyjne oraz eksperymentalne. Rolę kwasów tłuszczowych omega-3 w organizmie człowieka można sprowadzić do trzech głównych aspektów – budulcowej w OUN, przeciwzapalnej oraz związanej z przekazywaniem międzykomórkowym. Każda z nich odnosi się do zaburzeń nastroju, co z kolei warunkuje rosnącą ilość badań z użyciem kwasów omega-3 w leczeniu chorób afektywnych.

Na uwagę zasługuje także bezpieczeństwo stosowania tych substancji i stosunkowo niewielka ilość objawów niepożądanych. Wykazano również, że EPA obniża poziom triglicerydów, hamuje agregację płytek oraz zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca (Lear i Kang, 1997; Simopoulos, 1999), co ma znaczenie w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. Zarówno depresja jak i choroba wieńcowa wykazują wielokierunkowy wzajemny związek (Peet i Edwards, 1997; Heymann-Szlachcińska i Rybakowski, 2004). Jest więc prawdopodobne, że leczenie za pomocą EPA obok efektu przeciwdepresyjnego może obniżyć ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu krążenia (Peet i wsp., 2003).

Wyniki niniejszej pracy mogą wskazywać na porównywalną skuteczność kwasów omega-3 w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w stosunku do użycia litu czy lamotriginy.

Zarówno lit jak i lamotrigina są bowiem uznanymi w piśmiennictwie metodami augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku depresji lekoopornej (Walter i wsp.,1998; Bertschy i wsp., 2003; Normann i wsp., 2002; Schindler i Anghelescu, 2007; Suppesi wsp., 2008, Rybakowski i wsp., 2009, Rybakowski i Matkowski, 1999).

Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania reprezentowali jednolitą grupę z epizodem depresji ciężkiej lekoopornej. Nasilenie depresji w grupie eksperymentalnej było istotnie wyższe niż w przypadku grup porównawczych. Większość pacjentów uzyskała jednak poprawę samopoczucia, co niewątpliwie świadczy o korzystnym wpływie zastosowania kwasów omega-3 jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Ograniczenia metodologiczne dotyczące niniejszego badania sugerują jednak rozważność w podejmowaniu jednoznacznych wniosków. Największe korzyści uzyskali pacjenci, którzy mieli większe nasilenie depresji. Skuteczność potencjalizacji kwasami omega-3 była natomiast niższa u pacjentów z dłuższym obecnym epizodem depresji.

Stosowanie wysokich dawek omega-3 jako dodatku do leczenia przeciwdepresyjnego spowodowało następujące zmiany w lipidogramie: znaczne obniżenie triglicerydów, podwyższenie HDL oraz LDL. Należy jednak wspomnieć, iż wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania mieli wyjściowo nieprawidłowy lipidogram (podwyższone wartości LDL i triglicerydów). W zakresie wartości enzymów wątrobowych nie opisano odchyień od normy w trakcie potencjalizacji kwasami tłuszczowymi. Pacjenci nie podawali także istotnych objawów niepożądanych.

Wydaje się, że w celu jednoznacznej oceny roli kwasów omega-3 w leczeniu chorób afektywnych, ustalenia optymalnej dawki oraz stosunku EPA do DHA, wymagane są kolejne poprawne metodologicznie badania wykonane na większej grupie pacjentów oraz przez dłuższy niż 4 tygodnie okres czasu. Kolejnych badań wymaga także wyodrębnienie cech

charakteryzujących populację, która odnosiałaby największe korzyści z zastosowania kwasów omega-3 w leczeniu zaburzeń nastroju. Poza długością trwania epizodu depresji, jej obecnego nasilenia czy wartości lipidogramu należy także wziąć pod uwagę nawyki dietetyczne, palenie papierosów, spożycie alkoholu, wywiad rodzinny dotyczący występowania dyslipidemii a także stężenie EPA/DHA w błonach erytrocytów.

7. Wnioski

1. Dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega3 (preparat eye-q) do leczenia przeciwdepresyjnego wenlafaksyną lub paroksetyną przynosi korzystne efekty terapeutyczne w depresji lekoopornej.
2. Po uwzględnieniu istotnie wyższego wstępnego nasilenia depresji, poprawa kliniczna po dodaniu kwasów tłuszczowych jest proporcjonalna do potencjalizacji za pomocą litu i lamotriginy.
3. W przeprowadzonym badaniu odnotowano ujemną korelację między czasem trwania obecnego epizodu depresji a skutecznością potencjalizacji. Im dłuższy był aktualny epizod depresji tym stosowanie kwasów tłuszczowych jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego przynosiło mniejsze korzyści terapeutyczne. Skuteczność wynikająca z zastosowania kwasów tłuszczowych korelowała natomiast w sposób dodatni z wyjściowym nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona. Im cięższa była depresja przed potencjalizacją tym lepsze korzyści terapeutyczne po 4 tygodniach badania.
4. Stosowanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 nie powodowało istotnych objawów ubocznych.
5. Stosowanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 istotnie obniżało poziom triglicerydów, podwyższa stężenie HDL i LDL, nie powoduje niekorzystnych zmian wartości enzymów wątrobowych.

8. Streszczenie

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu dodania preparatu kwasów tłuszczowych omega-3 (preparatu eye-q) do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z epizodem ciężkim depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub choroby afektywnej dwubiegunowej a także porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi w grupach pacjentów potencjalizowanych litem bądź lamotryginą.

W badaniu wzięło udział 21 pacjentów (18 kobiet i 3 mężczyzn) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu z rozpoznaniem epizodu depresji ciężkiej lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (19) lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (2). Rozpoznanie postawiono w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Warunkiem włączenia do badania był brak poprawy po przeprowadzeniu minimum dwóch 4-tygodniowych kuracji przeciwdepresyjnych, w tym ostatniej za pomocą wenlafaksyny do 300 mg/dobę lub paroksetyny do 60 mg/dobę. Pacjenci mieli dołączony do aktualnego leczenia przeciwdepresyjnego preparat „eye-q” w dawce 24 kapsułek na dobę, co odpowiada 2,2g EPA, 700mg DHA, 240mg GLA (gamma-linolenic acid - GLA) oraz 40 mg witaminy E a także olej z wiesiołka. Preparat ten pobierali przez okres minimum 4 tygodni.

Grupy porównawcze dotyczyły pacjentów z aktualnym epizodem depresji ciężkiej lekoopornej leczonych poprzez potencjalizację terapii przeciwdepresyjnej z użyciem litu oraz lamotriginy. Wszyscy pacjenci spełniali te same kryteria depresji lekoopornej co w grupie potencjalizowanej kwasami tłuszczowymi. Zarówno lit jak i lamotrigina były dodawane do aktualnego leczenia wenlafaksyną w dawce do 300 mg/db lub paroksetyną w dawce do 60 mg/db.

Początkowe nasilenie depresji w skali HDRS wynosiło 30 ± 6 , po 4 tygodniach potencjalizacji HDRS 11 ± 10 . U 8 pacjentów nastąpiła remisja epizodu depresji ($\text{HDRS} \leq 7$), u 4 pacjentów – redukcja objawów ($\text{HDRS} \geq 50\%$), u 4 pacjentów – częściowa poprawa, tzn. nie uzyskano min.50% redukcji objawów depresji w skali HDRS i wreszcie u 5 pacjentów - brak poprawy ($\text{HDRS} > 18$).

W niniejszym badaniu wykazano, że dodanie kwasów omega-3 do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów depresji mierzonej Skalą Hamiltona u większości pacjentów z depresją lekooporną.

Po uwzględnieniu istotnie wyższego wstępnego nasilenia depresji, poprawa kliniczna po dodaniu kwasów tłuszczowych była proporcjonalna do potencjalizacji za pomocą litu i lamotriginy.

W przeprowadzonym badaniu odnotowano ujemną korelację między czasem trwania obecnego epizodu depresji a skutecznością potencjalizacji. Im dłuższy był aktualny epizod depresji tym stosowanie kwasów tłuszczowych jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego przynosiło mniejsze korzyści terapeutyczne. Skuteczność wynikająca z zastosowania kwasów tłuszczowych korelowała natomiast w sposób dodatni z wyjściowym nasileniem depresji mierzonej skalą Hamiltona. Im cięższa była depresja przed potencjalizacją tym lepsze korzyści terapeutyczne po 4 tygodniach badania.

Stosowanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 nie powodowało istotnych objawów ubocznych. W zakresie lipidogramu opisano obniżenie poziomu triglicerydów, podwyższenie stężenia HDL i LDL. Nie stwierdzono także niekorzystnych zmian wartości enzymów wątrobowych w grupie badanej.

9. Summary

The aim of this paper was to evaluate the impact of augmenting administered antidepressant treatment of patients suffering from a severe episode of treatment-resistant recurrent depression or bipolar affective disorder with omega-3 fatty acids (eye-q) preparation, and comparing the obtained results with the results achieved in the groups of patients potentiated with lithium or lamotrigine.

The research subjects were 21 patients (18 women and 3 men) hospitalized at the Clinic of Adult Psychiatry in Poznań, diagnosed with a severe episode of treatment-resistant recurring depression in the course of recurrent depression disorders (19) or bipolar affective disorders (2). The diagnosis was established based on ICD-10 and DSM-IV diagnostic criteria. Patient eligibility included failure to respond to at least two 4-week antidepressant treatments, the last with venlafaxine at a dose of up to 300 mg/day or paroxetine at up to 60 mg/day. The regular antidepressant treatment regimen was augmented by the “eye-q” preparation with a course of 24 capsules per day, which corresponded to 2,2g of EPA, 700 mg of DHA, 240 mg of GLA (gamma-linolenic acid) and 40 mg of vitamin E along with primrose oil. The patients received the preparation for at least 4 weeks.

The comparison groups consisted of the patients suffering from the current episode of severe treatment-resistant depression, treated by potentiating antidepressant treatment with lithium and lamotrigine. All the patients satisfied the same treatment-resistant depression criteria as the group potentiated with fatty acids. Both lithium and lamotrigine were added to the current venlafaxine treatment of up to 300 mg/day or paroxetine of up to 60 mg/day.

The initial intensity of depression symptoms on the HDRS scale was 30 ± 6 , following a 4-week potentiation HDRS score was 11 ± 10 . A remission of the depression episode occurred in

8 patients ($\text{HDRS} \leq 7$), symptom alleviation in 4 patients ($\text{HDRS} \geq 50\%$), partial recovery in 4 patients – there was no minimum 50% reduction of depression symptoms according to the HDRS scale score and, finally, 5 patients showed no improvement ($\text{HDRS} > 18$).

This research has shown that augmenting a standardized antidepressant treatment with omega-3 fatty acids resulted in a marked improvement in depression symptoms measured on the Hamilton scale in the majority of patients with treatment-resistant depression.

Taking into account a significantly higher initial intensity of depression, clinical improvement upon administering fatty acids was proportional to the one achieved by potentiating therapeutic effects with lithium and lamotrigine.

The research demonstrated a negative correlation between the duration of the current depression episode and the potentiation efficacy. The longer the current depression episode, the fewer the benefits of potentiating therapeutic effects of antidepressant treatment with fatty acids. Their efficacy had a positive correlation with the initial intensity of depression measured by the Hamilton scale. The more severe the depression prior to potentiation, the better the therapeutic results obtained after 4 weeks.

Administering large doses of omega-3 fatty acids did not produce any significant side effects. With respect to lipid profile, the reduction in the level of triglycerides, an increase in the concentration of HDL and LDL were observed. No adverse changes in the liver enzyme level were detected in the research group.

10. Piśmiennictwo:

1. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A i wsp. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: 157-161. Carraso YS, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 254:193-8.
2. Akiyama H, Barger S, Barnum S i wsp. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 383-421.
3. Amin AA, Menon RA, Reid KJ i wsp. Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. *Psychosom Med* 2008; 70: 856–862.
4. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z . Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun* 2002; 16 : 544–556.
5. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D i wsp. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: Systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1308-1316.
6. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: Preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996; 39:112-120.
7. Artigas F.: The challenge of resistant depression: is augmentation therapy useful?, *Internat. Clin., Psychopharmacol.* 2003, 18, (suppl. 1): S27-S38.
8. Assies J, Lok A, Bockting CL i wsp. Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004, 70: 349-56.

9. Austin M.P, Ross M, Murray C i wsp. Cognitive function in major depression. *J Affect Disord* 1993; 25: 21–30.
10. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C i wsp. Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 index. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec 14.
11. Bannenberg G, Arita M, Serhan CN. Endogenous receptor agonists: resolving inflammation. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1440-1462.
12. Barbarosa L., M. Berk, M. Vorster: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64: 403-407.
13. Barbee J.G., N.J. Jamhour: Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63: 737-741.
14. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V I wsp. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002; 26; 325: 932-933.
15. Basselin M, Kim HW, Chen M i wsp. Lithium modifies brain arachidonic and docosaehaenoic metabolism in rat lipopolysaccharide model of neuroinflammation. 2010; 51:1049-56.
16. Bauer M, Forstholf A, Beathage C i wsp. Lithium audmentation therapy in refractory depression – update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 132-139.
17. Bauer M, Whybrow PC, Angst J i wsp. The World Federation Societies of Biological Psychiatry (WSFBP) guideline for the biological treatment of unipolar depressive disorders, part I: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002a; 3: 5-43
18. Bauer M, Whybrow PC, Angst J i wsp. The World Federation Societies of Biological Psychiatry (WSFBP) guidelines for the biological treatment of unipolar depressive

disorder, part II: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002b; 3:69-86.

19. Bauer M., A. Forsthoff, Ch. Beathage i wsp.: Lithium augmentation therapy in refractory depression - update 2002. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* 2003, 253: 132-139.
20. Bauer M., S. Dopfner: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19: 427-434.
21. Bazan NG, Neurotrophins induce neuroprotective signaling in the retinal pigment epithelial cell by activating the synthesis of the anti-inflammatory and anti-apoptotic neuroprotectin D1. *Adv Exp Med Biol* 2008; 613: 39-44.
22. Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol* 2005; 15: 159-66.
23. Bertschy G, Ragama-Pardos E, Ait-Ameur A i wsp. Lithium augmentation In venlafaxinenonresponders: an open study. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 314-317.
24. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional Communications between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1986; 69:1-32.
25. Bolander-Gouaille Ch, Bottiglieri T: Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders. Springer-Verlag, 2003 New York, LLC.
26. Borja-Hart NL, Marino J. Role of omega-3 Fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 210-6.
27. Borkowska A., Rybakowski J.K. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorder* 2001; 3: 88–94.

28. Boyer W, Bunt R. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in treatment-resistant depression. (w:) J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg (red.): Treatment-resistant mood disorders, Cambridge University Press 2001: 159-179.
29. Brebner K, Hayley S, Zacharko R i wsp. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 566–580.
30. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1505S-1519S.
31. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90: 979-88.
32. Calon F, Lim GP, Yang F i wsp. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*. 2004 Sep 2; 43(5):633-645.
33. Capuron L, Neurater G, Musselman DL. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol. Psychiatry* 20003; 54: 906-914.
34. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L i wsp. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 2001; 36: 937-44.
35. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 259-269.
36. Chiu CC, Huand SY, Shen WW i wsp. Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 385.
37. Cole GM, Frautschy SA. Docosahexaenoic acid protects from amyloid and dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Nutr Health* 2006; 18: 249-59.

38. Conklin S.M., Manuck S.B., Yao J.K i wsp. High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 2007; 69: 932–934
39. Conquer JA, Cheryk LA, Chan E i wsp. Effect of supplementation with dietary seal oil on selected cardiovascular risk factors and hemostatic variables in healthy male subjects. *Thromb Res.* 1999; 96: 239-50.
40. Covault J, Pettinati H, Moak D i wsp. Association of a long-chain fatty acid-CoA ligase 4 gene polymorphism with depression and with enhanced niacin-induced dermal erythema. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B: 42-7.
41. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: 935-40.
42. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature* 2006; 440: 813-7.
43. De Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C i wsp. Depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty acids supplementation. *J Affect Disord* 2008; 111: 351-359.
44. Delion S, Chalon S, Herault J i wsp. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124: 2466-2476.
45. Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A i wsp. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 243: 229-34.
46. Dunn AJ . Cytokine activation of the HPA axis. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917 :608–617.

47. Edwards R, Peet M, Shay J i wsp. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-155.
48. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression. *Biol psychiatry* 2003, 53: 640-680.
49. Fawcett J, Busch KA, Jacobs D i wsp. Suicide: A four-pathway clinical-biochemical model. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836; 288-301.
50. Fischer C, Schweizer TA, Atkins JH i wsp. Neurocognitive profiles in older adults with and without major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 851-6.
51. Filuś J, Rybakowski J. Czynniki neurotroficzne i ich rola w patogenezie zaburzeń afektywnych. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 883-897.
52. Filuś J, Rybakowski J. Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2010; 5: 155–162
53. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 503-510.
54. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 46-50.
55. Frasure-Smith N, Lesperance F, Jullien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 891-896.
56. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL i wsp. An open trial of Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy, *Acta Neuropsychiatr* 2006; 18: 21-24.
57. Friedland RP. Fish consumption and the risk of Alzheimer disease: is it time to make dietary recommendations? *Arch Neurol.* 2003; 60: 923-924.

58. Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K i wsp. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*. 1999; 93: 237-241.
59. Graban A, Ryglewicz D. Zaburzenia metabolizmu homocysteiny a choroby układu nerwowego. *Czynniki Ryzyka* 2004, 1/2, 33-37.
60. Green RC, Cupples LA, Kurz A i wsp. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 753-9.
61. Grote NK, Frank E. Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biol Psychiatry* 2003, 53:660-670.
62. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*. 2003; 48: 195-203
63. Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J i wsp. Food and nutrient intake in relation to mental wellbeing. *Nutr J* 2004, 3:14.
64. He K, Rimm EB, Merchant A i wsp. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA*. 2002; 288: 3130-6.
65. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: Gaspar M, Hielholz M (red): *Problems in Psychiatry in General Practice*, Lewiston, NY, Hogrefe a. Huber 1991:97-106.
66. Heymann-Szlachcińska A, Rybakowski J. Rola depresji w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2004; 4: 95-101
67. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC i wsp. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects and early- and late-onset alcoholics. *Biol. Psychiatry* 1998a; 44: 235-242.
68. Hibbeln JR, Salem NJ. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62: 1-9.

69. Hibbeln JR, Salem NJ. Omega-3 fatty acids and psychiatric disorders. In: Mostofsky DJ, Yehuda S. Salem NJ. (Red.) Fatty acids: Physiological and Behavioral Functions. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2001 str.311-330.
70. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT i wsp. Do plasma polyunsaturates predict hostility and violence? *World Rev Nutr Diet* 1996; 82:175-86.
71. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351, 1213.
72. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers` milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national ecological analysis, *J Affect Disord* 2002; 69: 15-29.
73. Hong S, Gronert K, Devchand PR i wsp. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 14677-87.
74. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationship to impaired fatty acids and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 217-234.
75. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL i wsp. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*. 2005; 65: 1409-14.
76. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ i wsp. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001; 285:304-12.
77. Issa AM, Mojica WA, Morton SC i wsp. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 88-96.

78. Ivković M, Damjanović A, Jovanović A i wsp. Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub.* 2009; 21:187-93.
79. Jarema M (red) Standardy farmakologicznego leczenia zaburzeń psychicznych, ViaMedica, Gdańsk, 2011.
80. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA i wsp. Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42:192-198.
81. Karakuła H, Opolska A, Kowal A i wsp. Czy dieta ma wpływ na nasz nastrój? Znaczenie kwasu foliowego i homocysteiny. *Pol Merkur Lekarski.* 2009; 26: 136-141.
82. Keck PE Jr, McErloy SL, Freeman MP i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2003; 5(suppl 1): 58.
83. Kimbrell TA, George MS, Parekh PI i wsp. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 1999; 15; 46: 454-65.
84. Kitajka K, Puskas LG, Zvara A i wsp. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2619-2624.
85. Kodas E, Galineau L, Bodard S i wsp. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004; 89: 695-702.
86. Kuperstein F, Eilam R, Yavin E. Altered expression of key dopaminergic regulatory proteins in the postnatal brain following perinatal n-3 fatty acid dietary deficiency. *J Neurochem* 2008; 106: 662-71.
87. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G i wsp. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids.* 1999; 34 Suppl:S245

88. Laino CH, Fonseca C, Sterin-Speziale N i wsp. A Potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant-like effects with low non-antidepressant doses of fluoxetine and mirtazapine. *Eur J Pharmacol.* 2010; 648: 117-26.
89. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 (Suppl.1): 26-43.
90. Landowski J. Niepowodzenia farmakoterapii depresji: Rady praktyczne. W: Kiejna A (red): *Oblicza depresji. Wybrane zagadnienia epidemiologiczne, kliniczne i społeczne.* Medipress, Szwajcaria, 2008, str. 126-160.
91. Leaf A, Kang JX. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of lethal cardiac arrhythmias. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 4-6.
92. Leviel V, Naquet R. A study of the action of valproic acid on the kindling effect. *Epilepsia* 1997; 18: 229-34.
93. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW i wsp. *Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press, New York 2004.
94. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression. *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 10: 361-367.
95. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk JK i wsp. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub2.
96. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 140-147.
97. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1056-1061.

98. Lingjaerde O, Edlund AH, Gormsen CA i wsp.: The effect of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1974, 50: 233-242.
99. Liperoti R, Landi F, Fusco O i wsp. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Depression: A Review of the Evidence. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15: 4165-4172.
100. Litman BJ, Niu SL, Polozova A i wsp. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci* 2001; 16: 237-42.
101. Llorente AM, Jensen CL, Voigt RG i wsp. Effect of maternal DHA supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1348-1353.
102. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanism and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003; 8: 410-425.
103. Maes M, Christophe A, Delanghe J i wsp. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-291.
104. Maes M, Smith R, Christophe A i wsp. Fatty acid composition in major depression: decreased omega-3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega-6/C20:5 omega-3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996; 38: 35-46.
105. Maes M, Smith RS, Scarpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 111-116.
106. Mahli GS, Adams D, Lampe L I wsp. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2009b, 119 (suppl. 439): 27 - 46.

107. Mahli GS, Adams D, Porter R i wsp. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2009a, 119 (suppl. 439): 8-26.
108. Mamalakis G, Kiriakakis M, Tssibinos G i wsp. Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in the survivors of the Seven Countries Study population of Crete. *Prostaglandis Leukot Essent Fatty Acids* 2004, 70:495-501.
109. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandis Leukot Essent Fatty Acids* 2002, 67:311-318.
110. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 2002;136:302-311.
111. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behavior. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:819-828.
112. Mann JJ. Violence and aggression. W: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995; 1919-1928.
113. Manning J.S, Haykal R.F, Connor P.D. i wsp.: Sustained remission with lamotrigine augmentation or monotherapy in female resistant depressive with mixed cyclothymic-dythymic temperament. *J Affect Disord* 2003, 84: 259-266.
114. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA i wsp. A double-blind, placebo-controlled study of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 996-998.
115. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA I wsp. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study, *Depress Anxiety* 2004; 19: 20-23.

116. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M i wsp. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychoter. Psychosom.* 2000; 69: 2–18.
117. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 525-542.
118. Mazeh D, Shahal B, Aviv A i wsp. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine In elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 371-375.
119. McNamara RK, Ostrander M, Abplanalp W i wsp. Modulation of phosphoinositide-protein kinase C signal transduction by omega-3 fatty acids: implications for the pathophysiology and treatment of recurrent neuropsychiatric illness. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75: 237-57.
120. McNamara RK, Ostrander M, Abplanalp W I wsp. Modulation of phosphoinositide-protein kinase C signal transduction by omega-3 fatty acids: implications for the pathophysiology and treatment of recurrent neuropsychiatric illness. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 237-257.
121. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, I wsp. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002; 112: 803-14.
122. Molteni R, Wu A, Vaynman S I wsp. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high- fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2004; 123: 429-40.

123. Moore SA, Yoder E, Murphy S I wsp. Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6 omega-3) and arachidonic acid (20:4 omega-6). *J Neurochem* 1991; 56 (2):518-524
124. Moore SA. Polyunsaturated fatty acids synthesis and release by brain-derived cells In vitro. *J Mol Neurosci* 2001; 16 (2-3):195-200
125. Morris DH. Methodologic challenges in designing clinical studies to measure differences in the bioequivalence of n-3 fatty acids. *Mol Cell Biochem.* 2003a; 246: 83-90.
126. Morris MC, Evans DA, Bienias JL i wsp. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003b; 60: 940-946.
127. Mukherjee PK, Chawla A, Loayza MS i wsp. Docosanoids are multifunctional regulators of neural cell integrity and fate: significance in aging and disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 233-8.
128. Nemeroff B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479.
129. Nemeroff H, Nemeroff B, Apter A i wsp. Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006, 163:1098-1100.
130. Nemeroff Ch.B. Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression a. Anxiety*, 1996/97, 4: 169-181.
131. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ i wsp. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
132. Normann C, Hummel B, Scharer LO i wsp. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:337-344.

133. Nowak JZ. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3: aspekty biochemiczne, funkcjonalne i praktyczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2009; 3-4, 127-146.
134. Ordway GA. Pathophysiology of the locus coeruleus in suicide. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836: 233-252.
135. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Overview of treatment-resistant depression and its management, w: Amsterdam JD, Horning M, Nierenberg AA (red): *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge University Press 2001:30-45.
136. Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 726-729.
137. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status, *Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 69: 237-243.
138. Pae CU, Yu HS, Kim JJ i wsp. BanI polymorphism of the cytosolic phospholipase A2 gene and mood disorders in the Korean population. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 185-8.
139. Palmer K, Berger AK, Monastero R i wsp. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 1596-602.
140. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Souery D i wsp. Genetic association between the phospholipase A2 gene and unipolar affective disorder: a multicentre case-control study. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 211-20.
141. Pawełczyk A, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J. Egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą poprawiać sprawność wybranych funkcji poznawczych. *Psychiatr Psychol Klin* 2008; 8: 178-191

142. Pawlowsky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA i wsp. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *Journal of Lipid Research* 2001; 42: 1257-1265.
143. Peet M, Edwards R.W, Horrobin D.F. N-3 Fatty Acids in the Treatment of Depression. W: *Phospholipid Spectrum Disorders in Psychiatry and Neurology*. Peet M, Glen I, Horrobin DF. Marius Press 2003, 463-467.
144. Peet M, Edwards R.W. Lipids, depression and physical diseases. *Curr Opin Psychiatry* 1997; 10: 477-480.
145. Peet M, Horrobin DF. A dose ranging study of the effects of ethyl eicosapentaenoate in patients with ongoing depression in spite of apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 913-919.
146. Peet M, Murphy B, Shay J i wsp. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-319.
147. Périco CA, Skaf CR, Yamada A i wsp. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett* 2005; 384: 265-70.
148. Pifferi F, Roux F, Langelier B i wsp. (n-3) polyunsaturated fatty acid deficiency reduces the expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats. *J Nutr* 2005; 135: 2241-6.
149. Puzyński S. Depresja lekooporna. *Terapia* 2005; 11:27-33.
150. Puzyński S. Postępowanie w depresji lekoopornej. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2007, 1, 23-29

151. Pużyński S., Wciórka J. Narzędzia oceny stanu psychicznego. *Psychiatria t I. red. Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. Urban & Partner 2010: 413-420 i 450-453.*
152. Rao JS, Ertley RN, DeMar JC Jr i wsp. Dietary n-3 PUFA deprivation alters expression of enzymes of the arachidonic and docosahexaenoic acid cascades in rat frontal cortex. *Mol Psychiatry 2007; 12: 151-7.*
153. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ i wsp. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry. 2007; 12(1): 36-46.*
154. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med 1993;329:1246-53.*
155. Rocha F.L, Hara C. Lamotrigine augmentation in unipolar depression, *Internat. Clin. Psychopharmacol. 2003, 18: 94-99.*
156. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D i wsp. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr. 2008; 99: 421-31.*
157. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A i wsp. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr. 2010; 29: 55-64.*
158. Ross BM. Omega-3 fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. *Med Hypotheses 2007; 68: 515-24.*

159. Roy A, Virkumen M, Lonnoila M. Serotonin in suicide, violence, and alcoholism. In: Coccaro E, Murphy P, editors. Serotonin in Major Psychiatric Disorders. Washington, DC: American Psychitric Press, 1991; 187-208.
160. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1495-510.
161. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentation. *Eur Neuropharmacol* 1992; 2: 161-165.
162. Rybakowski J, Tuszewska M, Chłopocka-Woźniak M. Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji opornej na leczenie za pomocą litu lub lamotriginy (badania wstępne). *Farmakoter. Psychiat. Neurol.* 2009, 1, 17-21.
163. Ryś A, Miodek A, Szemraj P i wsp. Immunologiczne i endokrynologiczne aspekty patogenezy depresji. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2007; 16: 335-337.
164. Sadeghi M, Roohafza H, Afshar H I i wsp. Relationship between depression and apolipoproteins A and B: a case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 113-7.
165. Salem NJ, Pawlosky R, Wegher B i wsp. In vivo conversion of linoleic acid to arachidonic acid in human adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 407-410.
166. Sanders-Bush E, Tsutsumi M, Burris K. Serotonin receptors and phosphatidylinositol turnover. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 224-35.
167. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005, 24: 87-138.

168. Schindler F, Anghelescu ID. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 179-182.
169. Schins A, Crijns HJ, Brummer RJ i wsp. Altered omega-3 polyunsaturated fatty acid status in depressed post-myocardial infarction patients. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 35– 40.
170. Serhan CN, Yang R, Martinod K i wsp. Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206 (1): 15-23.
171. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC i wsp. Randomized double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 211-218.
172. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 421-429.
173. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatria Pol* 1996; 30:771-782.
174. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*.1991; 35: 298-306.
175. Song C, Horrobin D. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta administration. *J Lipid Res* 2004; 45 : 1112–1121.
176. Song C, Li X, Leonard BE i wsp. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1beta-induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *J Lipid Res* 2003, 44 : 1984–1991.

177. Song C, Lin A, Bonaccouso S i wsp. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 1998; 49: 211-219.
178. Song C, Manku MS, Horrobin DF. Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1 β -induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J Nutr* 2008; 138: 954-962.
179. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience* 1999; 88: 823–836.
180. Song C, Xuwen L, Zhijian K i wsp. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate attenuates IL-1 β -induced changes in dopamine and metabolites in the shell of the nucleus accumbens: involved with PLA2 activity and corticosterone secretion. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:736-744.
181. Sourey D, Lipp O, Massat I i wsp. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. W: Amsterdam JD, Horning M, Nierenberg AA (red): *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge University Press 2001.
182. Stanley M, Mamm JJ. Increased serotonin-2 binding in frontal cortex of suicide victims, *Lancet*, 1983; 214-216.
183. Stoll AL, Severus WE. Mood stabilizers: shared mechanisms of action at post synaptic signal transduction and kindling processes. *Harvard Rev Psychiatr* 1996; 4: 77-89.
184. Su KP, Huang SY, Chiu CC i wsp. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 267-271.

185. Suppes T, Marangell L, Bernstein IH i wsp. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2008; 111: 334-343.
186. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J i wsp. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 529-531.
187. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A i wsp. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 40-46.
188. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR i wsp. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care In STAR-D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163, 28-40.
189. Tully AM, Roche HM, Doyle R i wsp. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr.* 2003; 89(4):483-489.
190. Vaidyanathan VV, Rao KV, Sastry PS. Regulation of diacylglycerol kinase in rat brain membranes by docosahexaenoic acid. *Neurosci Lett* 1994; 179: 171-4.
191. Walter G, Lyndon, Kubb R. Lithium augmentation of venlafaxine in adolescent major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 457-459.
192. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ i wsp. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-299.
193. Wu A, Molteni R, Ying Z i wsp. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2003; 119: 365-75.
194. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP i wsp. Suppression of voltage-gated L-type Ca⁺⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 98: 4182-4187.

195. Ximenes da Silva A, Lavialle F, Gendrot G i wsp. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2002; 81: 1328-37.
196. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G i wsp. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2000; 41: 32-40.
197. Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S i wsp. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 662-7.
198. Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001, 34: 119-127.

11. Załączniki

9.1. Skala depresji Hamiltona (HDRS-Hamilton Depression Rating Scale)

Hamilton M.: A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56-62

1. Nastroj depresyjny

0= Nie stwierdza się

1= Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu

2= Ujawnia depresję spontanicznie

3= Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)

4= Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

2. Poczucie winy

0= Nie stwierdza się

1= Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie

2= Rozważanie o winie, błędach popełnionych w przeszłości

3= Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy

4= Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze

0= Nie stwierdza się

1= Poczucie, że nie warto żyć

2= Pragnienie (życzenie) śmierci, np. droga naturalną

3= Myśli o samobójstwie, zamiary

4= Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

4. Zaburzenia zasypiania

0= Nie stwierdza się

1= Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)

2= Częste, znaczne trudności z zasypianiem

5. Sen płytki, przerywany

0= Nie stwierdza się

1= Płytki, niespokojny sen

2= Budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

6. Wczesne budzenie się

0= Nie stwierdza się

1= Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie

2= Budzenie się zbyt wczesne z niemożliwością ponownego uśnięcia

7. Aktywność złożona, praca

0= Nie stwierdza się zaburzeń aktywności

1= Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej

2= Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby

3= Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie

4= Niezdolność do pracy, przerwa w pracy, w oddziale brak przejawów

spontanicznej aktywności.

8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenia aktywności ruchowej w czasie badania)

0= Nie stwierdza się

1= Nieznacznie

2= Wyraźne spowolnienie

3= Na skutek zahamowania - trudności w przeprowadzeniu badania

4= Osłupienie

9. Niepokój, podniecenie ruchowe

0= Nie stwierdza się

1= Zaznaczony niepokój manipulacyjny

2= Wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami

3= Niepokój ruchowy, niemożność przebywania w jednym miejscu

4= Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wyrywanie włosów, przygryzanie warg

10. Lęk - objawy depresyjne

0= Nie stwierdza się

1= Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie

2= Martwienie się drobiazgami

3= Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach

4= Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

11. Lęk - objawy somatyczne (oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

0= Nie stwierdza się

1= Łagodnie (nieznacznie) nasilone

2= Umiarkowanie nasilone

3= Znaczne (ciężkie) nasilenie

4= Nasilenie bardzo duże, dominuje

12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia

0= Nie stwierdza się

1= Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu

2= Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia

13. Objawy somatyczne ogólne

0= Nie stwierdza się

1= Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii

2= Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania

0= nie stwierdza się

1= Nasilenie łagodne

2= Nasilenie znaczne

x= nie dotyczy

15. Hipochondria

0= Nie stwierdza się

1= Zaabsorbowanie problemem własnego ciała

2= Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą

3= Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia

4= Urojenia hipochondryczne

16. Ubytek masy ciała

A = Ocena danych z wywiadu (przeszłość)

0= Nie stwierdza się

1= Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy ciała w związku z obecną chorobą

2= Potwierdzona utrata masy ciała

B = Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

0= Poniżej 0,5 kg

1= Od 0,5 do 1 kg (na tydzień)

2= Powyżej 1 kg (na tydzień)

17. Krytycyzm (wygląd)

0= Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)

1= Krytycyzm częściowo zachowany - poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.

2= Brak krytycyzmu

9.2 Informacja dla pacjenta oraz formularz świadomej zgody

„Zastosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w celu potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej”

Dotychczasowe wyniki farmakologicznego leczenia depresji u Pani/Pana nie przyniosły pełnego sukcesu. W celu wzmocnienia działania stosowanych u Pani/Pana leków przeciwdepresyjnych zamierzamy dodać do nich kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6. Nienasycone kwasy tłuszczowe obniżają poziom cholesterolu we krwi oraz poprawiają czynność układu krążenia. Ponieważ nasze poprzednie badania wykazały, że w depresji mogą wystąpić zaburzenia w zakresie układu krążenia (m.in. nieprawidłowa czynność naczyń tętniczych) można przypuszczać, że dodanie kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 do leków przeciwdepresyjnych poprawi ich działanie terapeutyczne.

Zgoda na udział w badaniu

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz uzyskaniu niezbędnych wyjaśnień od osoby prowadzącej badanie, wyrażam zgodę na udział w badaniu.

Podpis:

Data: