

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ Ι. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ YMRS ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΙΣΟΔΥΝΑΜΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΟΥ

Γεωργιάδης Μ., Δύντσικου Δ., Κατσιαμάνης Δ., Γρηγοριάδης Δ., Σταθάκης Ι.

Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων, Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή Θεσσαλονίκης

Η παρούσα εργασία παρουσιάστηκε σε προφορική ανακοίνωση στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη 28-30 Ιανουαρίου 2005

Μελετήθηκε η πορεία θεραπείας ασθενών με Διπολική-Ι Διαταραχή, με έναρξη νοσηλείας σε μανιακό επεισόδιο (Δ.Δ.-Ι Μαν. επεισ.), με στόχο την αναζήτηση του σημείου που επέρχεται μεταβολή στις εκδηλώσεις μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς σε σχέση με τη ημερήσια ισοδύναμη δόση αντιψυχωτικής αγωγής. Για το λόγο αυτό έγινε μετατροπή στις χορηγηθείσες δόσεις (mg/ημερησίως) των αντιψυχωτικών ουσιών με αναφορά τη ρisperιδόνη. Εξετάστηκαν 42 (άνδρες=13) νοσηλευόμενοι ασθενείς (μ.ο. ηλικίας=41,6 έτη). Για την αξιολόγηση της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα του Young, Mania Rating Scale, ενώ ακολουθήθηκε η εβδομαδιαία καταγραφή και αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων του κάθε ασθενή, από την πρώτη έως και την όγδοη εβδομάδα νοσηλείας. Η μεταβολή στα συμπτώματα μανίας, για το 76% των ασθενών, βρέθηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p < 0,01$) από την 1η προς την 4η έως και την 7η εβδομάδα νοσηλείας, με μ.ο. γενικής τιμής στην YMRS από 39,3, 29 και 23,3, αντίστοιχα. Η άνοδος της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού στα 9,3 mg (SD±1,3) και χρονικά περίπου την 3η εβδομάδα νοσηλείας δεικνύει το σημείο έναρξης βελτίωσης των συμπτωμάτων μανίας. Συζητώνται τα σημεία, ύφεσης των μανιακών συμπτωμάτων και αποτελεσματικότητας της αντιψυχωτικής αγωγής, υπολογιζόμενης ως ισοδύναμης δόσης, σε περιπτώσεις μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή Ι.

Λέξεις ευρητηρίου: Διπολική Διαταραχή Ι, Μανιακή συμπτωματολογία, Κλίμακα Young Mania Rating Scale, Ισοδυναμία δόσης αντιψυχωτικού, Σημείο περιόδου ύφεσης

Εισαγωγή

Η Διπολική Διαταραχή αποτελεί πλέον μια χρόνια, πολύπλοκη ψυχική κατάσταση που παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά συννοσηρότητας (σε ποσοστό 93% συνύπαρξη αγχώδους διαταραχής, 71% κάποια χρήση ουσιών), θνησιμότητας και υψηλού ποσοστού αυτοκτονιών¹. Αναφέρεται επίσης ότι το 60% των μανιακών επεισοδίων βρέθηκε να προηγείται ή να έπεται ενός καταθλιπτικού επεισοδίου². Μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών μανιακού επεισοδίου, ωστόσο πολλοί ασθενείς, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είτε λόγω μη-συμμόρφωσης, υποτροπιάζουν σύντομα². Είναι γνωστό ότι τα «κλασσικά» αντιψυχωτικά, πολύ περισσότερο τα νέα «άτυπα», πέραν της χρησιμοποίησής τους ως κατασταλτικά έχουν και αντιμανιακή δράση³. Από τα "κλασσικά" αντιψυχωτικά, η χλωροπρομαζίνη αρχικά χορηγήθηκε σε ασθενείς με Διπολική Διαταραχή Ι (Δ.Δ.-Ι μανιακό επεισόδιο), με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση διεγερτικών ασθενών σε φάση μανίας. Τα τελευταία χρόνια, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των "κλασσικών" αντιψυχωτικών, η χρήση των λεγόμενων "άτυπων" αντιψυχωτικών σε

σχέση με τα «κλασσικά», έχει αυξηθεί αποτελώντας την πρώτη επιλογή για θεραπεία.

Η χρήση των "άτυπων" οφείλεται στις ιδιότητες τους, για σταθεροποίηση της διάθεσης (συναισθήματος), στην αποτελεσματικότητα, στις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [εξωπυραμυδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)], αλλά και στο ότι γίνονται καλύτερα «ανεκτά» από τον ασθενή. Πέραν των "κλασσικών", χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη, τα "άτυπα" αντιψυχωτικά - ολανζαπίνη^{4,5}, ρisperιδόνη^{6,7}, κουετιαπίνη⁸, ζιπρασιδόνη², κλοζαπίνη, και αριπιπραζόλη⁹, βρέθηκαν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του οξέος μανιακού επεισοδίου στη Δ.Δ.-Ι.

Σκοπός της μελέτης ήταν η συνεχής αξιολόγηση ασθενών με ΔΔ-Ι (με έναρξη νοσηλείας σε μανιακό επεισόδιο) αναφορικά με την αναζήτηση του χρονικού σημείου μεταβολής στις εκδηλώσεις μανιακής συμπτωματολογίας - συμπεριφοράς σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωτικής αγωγής. Η θεραπευτική αγωγή μεταξύ αντιψυχωτικών ουσιών εξετάστηκε και παρουσιάζεται σε ισοδυναμία δόσης της αντιψυχωτικής ουσίας ρisperιδόνης σε mg/ημερησίως.

Υλικό, Εργαλεία και Μέθοδος

Στο δείγμα της μελέτης, εντάχθηκαν 42 (άνδρες=13) νοσηλεύόμενοι ασθενείς με ΔΔ-I (σε Μανιακό επεισόδιο), σε διάστημα 2 ετών. Ο μ.ο. ηλικίας του συνόλου των ασθενών ήταν 41,6 έτη (SD±8,2), ενώ ο μ.ο. έναρξης της διαταραχής ήταν 7,9 έτη (SD±4,8). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς τη βαρύτητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς με την κλίμακα του Young, Mania Rating Scale. Η YMRS περιλαμβάνει 11 τομείς καταγραφής εκδηλώσεων μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας ακολουθώντας τα κριτήρια σύμφωνα με το DSM-IV¹⁰ για τη Δ.Δ.-I (Δ.Δ.-I Μαν. επεισ.) αλλά και της βαρύτητας του μανιακού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, η κλίμακα του Young εξετάζει (σε 5βαθμη-7βαθμη υποδιαίρεση) την ύπαρξη των παρακάτω σημείων, υπερυψωμένο - ευφορικό συναίσθημα, αυξημένη κινητική δραστηριότητα, σεξουαλικό ενδιαφέρον, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, ευερεθιστότητα, ρυθμός λόγου και ποσότητα ομιλίας, διαταραχή ομιλίας και σκέψης¹¹, περιεχόμενο (ιδέες-θέματα μεγαλείου, παραληρητικές ιδέες), διαταρακτική ή επιθετική συμπεριφορά, εμφάνιση του ασθενούς και εναισθησία της αρρώστιας από τον ίδιο τον ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς κατά την ψυχιατρική και ψυχολογική εκτίμηση πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια κατά DSM-IV Διπολικής Διαταραχής - I σε μανιακό επεισόδιο - δηλαδή παραμονή των ακόλουθων συμπτωμάτων για μία εβδομάδα τουλάχιστον: ευερέθιστο συναίσθημα, ανυψωμένη αυτοεκτίμηση και μεγαλομανία, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, αυξημένη ανάγκη για ομιλία ιδεοφυγή, διάσπαση προσοχής, αυξημένη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητα, υπερβολική εμπλοκή σε ευχάριστες δραστηριότητες, κοινωνική και λειτουργική έκπτωση³, και εκτιμήθηκε ότι έχρηζαν νοσηλείας.

Ακολουθήθηκε η ανά εβδομάδα αξιολόγηση της βαρύτητας εκδηλώσεων μανιακής συμπεριφοράς και συμπτωματολογίας των ασθενών, και για οκτώ εβδομάδες θεραπείας, ενώ χορηγήθηκε αντιψυχωτική αγωγή. Η αξιολόγηση βαρύτητας και πορείας της διαταραχής, έγινε από ανεξάρτητο εγκεκριμένο αξιολογητή της YMRS, ενώ ούτε ο θεράπων ιατρός ούτε ο ασθενής ήταν ενήμεροι για την εβδομαδιαία πορεία ή βαθμολόγηση του ασθενή στην YMRS.

Η καταγραφή των δοσολογικών σχημάτων των χορηγούμενων αντιψυχωτικών ουσιών τηρούνταν καθημερινώς.

Η μετατροπή όλων των αντιψυχωτικών ουσιών για τις ανάγκες της μελέτης έγινε σε ισοδυναμία δόσεων 12 με αναφορά τη ρισπεριδόνη. Οι τιμές των ισοδύναμων δόσεων (σε ρισπεριδόνη) αντιψυχωτικής ουσίας υπολογίζονταν για κάθε ασθενή ξεχωριστά στο τέλος κάθε εβδομάδας ως μέση ισοδύναμη δόση σε mg/ημερησίως και συγκρίνονταν με τη γενική τιμή στην κλίμακα YMRS μετά

από αξιολόγηση του κάθε ασθενούς.

Η βαρύτητα του μανιακού επεισοδίου των ασθενών κατά την εισαγωγική νοσηλεία αξιολογήθηκε για τους 23 ασθενείς ως μέτρια (τιμή 28-38 στην YMRS), ενώ για τους 19 ως σημαντική (YMRS τιμή 38-48). Ο μ.ο. κλινικής εικόνας (CGI, Clinical Global Impression Index) των ασθενών κατά την εισαγωγική τους νοσηλεία ήταν 6,7.

Επιπρόσθετα μελετήθηκε, η συχνότητα νοσηλείας των ασθενών (Αριθμός Νοσηλείων ή επανα-εισαγωγών) και το διάστημα παραμονής εκτός νοσηλείας (περίοδος ύφεσης). Στη λίστα μετατροπής των ημερησίων δόσεων των χορηγηθείσων αντιψυχωτικών ουσιών σε ισοδύναμη δόση ρισπεριδόνης, περιλήφθησαν όλα τα αντιψυχωτικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του μανιακού επεισοδίου των ασθενών του δείγματος της μελέτης, δηλαδή χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, αμιλσουπιρίδη, ζιπρασιδόνη, και κλοζαπίνη. Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, η αριπιπραζόλη δεν κυκλοφορούσε ακόμη στην Ελλάδα.

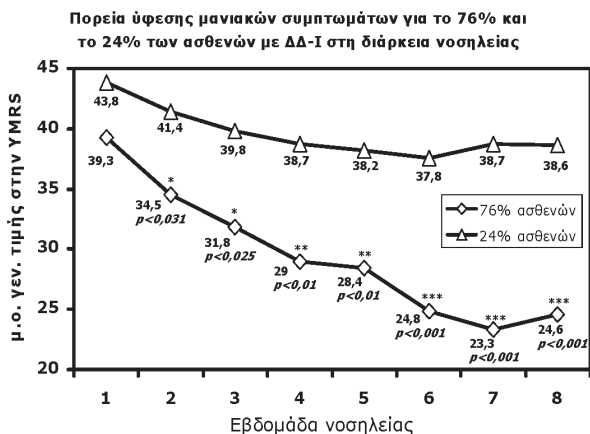
Σημειώνεται ότι σκοπός της μελέτης δεν ήταν να εξεταστεί, πέραν της επίδρασης της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού στην αντιμετώπιση μανιακής συμπτωματολογίας, το ποσοστό επίδρασης των βενζοδιαζεπινών ή σταθεροποιητών της διάθεσης (αντιεπιληπτικά) στη μανία. Τονίζουμε ότι οι ασθενείς είτε ελάμβαναν ένα μόνο αντιψυχωτικό (18 ασθενείς) είτε συνδυασμό αντιψυχωτικών (24 ασθενείς), ελάμβαναν παράλληλα βενζοδιαζεπίνες και σταθεροποιητές της διάθεσης, σε ένα 90,5% επί του συνόλου. Ως εκ τούτου γνωρίζουμε ότι το σημείο (χρονικά) έναρξης μεταβολής των μανιακών συμπτωμάτων δεν οφείλεται αποκλειστικά στη δράση ή αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών, αλλά κυρίως στη συνδυασμένη δράση τους με τις βενζοδιαζεπίνες και τους σταθεροποιητές¹³. Για λόγους που δεοντολογικά δεν ήταν επιτρεπτό κλινικά στα πλαίσια Ψυχιατρικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου, δεν μελετήθηκε ούτε το μέγεθος επίδρασης μεταξύ αντιψυχωτικών, ούτε η συνδυαστική δράση τους, αλλά ούτε και η δράση τους ως μονοθεραπεία. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να γίνει μόνο πειραματικά, και ύστερα από σχετική άδεια, μεταξύ δύο ομάδων ασθενών, η μία σε μονοθεραπεία αντιψυχωτικής αγωγής και η άλλη ομάδα σε συνδυασμένη θεραπεία της ίδιας αντιψυχωτικής αγωγής με σταθεροποιητές, αφού σαφώς πρωτίστως οι δύο ομάδες εξισώνονταν στη βαρύτητα διαταραχής, φύλο, ηλικία, έναρξη διαταραχής, διαταραχές στον άξονα II, και άλλες μεταβλητές. Εξάλλου είναι γνωστό ότι η κατασταλτική δράση των σταθεροποιητών (αντιεπιληπτικών) και βενζοδιαζεπίνες επέρχεται νωρίτερα από αυτήν των αντιψυχωτικών (νευροληπτικών) στην αντιμετώπιση της μανίας^{3,6,9}. Εντούτοις, παραθέτουμε συνοπτικά την αθροιστική συχνότητα χορήγησης κάθε σταθεροποιητή (η αθροιστική συχνότητα υπολογίστηκε ως το γινόμενο του αριθ-

μού των ασθενών, του αριθμού νοσηλειών τους, και του αριθμού των χορηγηθέντων σταθεροποιητών της διάθεσης), οξικαρβαζεπίνη 26,8%, τοπιραμάτη 14,6%, λίθιο (ανθρακικό, θειικό) 14,2%, καρβαμαζεπίνη 12,8%, βαλπροϊκό νάτριο 9,2%, γαβαπεντίνη 7,1% και λαμοτριγίνη 5,8%.

Αποτελέσματα

Αναφέρουμε ενδεικτικά ότι ο μ.ο. αριθμού νοσηλειών του συνόλου των ασθενών ήταν 1,28 ανά έτος. Το 69,1% είχε νοσηλευτεί μία τουλάχιστον φορά, αν όχι λιγότερο, σε διάστημα ενός έτους, ενώ το 28,5% των ασθενών περισσότερες φορές ανά έτος, αναλυτικότερα το 7,1% είχε 1,5 νοσηλείες/έτος και το 21,4% είχε 2,2 νοσηλείες/έτος. Ασθενείς με μία τουλάχιστον νοσηλεία ή λιγότερο παρουσίασαν περίοδο ύφεσης κατά μ.ο. 56,2 εβδομάδων/έτος, ενώ το 28,5% των ασθενών με πάνω από μία εισαγωγές νοσηλείας ανά έτος είχαν διάστημα ύφεσης 22,8 εβδομάδων/έτος.

Για το 76% των ασθενών παρουσιάστηκε ήδη από την 3η εβδομάδα νοσηλείας στατιστικά σημαντική μείωση (MANOVA, και Bonferonni criterion comparison tests) στη βαρύτητα μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς, με μ.ο. γενικής τιμής στην YMRS 39,3 (SE±2,4) την 1η εβδομάδα νοσηλείας, 34,5 (SE±0,9) την 2η (p<0,03), 31,8 (SE±1,1) την 3η (p<0,025), και 29 (SE±1,8) την 4η εβδομάδα νοσηλείας (p<0,01) (Γράφημα 1), ενώ η πορεία του 24% των ασθενών δείχνει κλινικά μη σημαντική βελτίωση, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω.

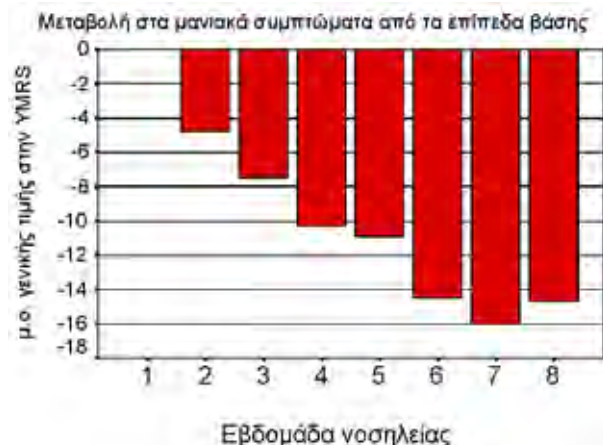


Γράφημα 1. Πορεία ύφεσης μανιακής συμπτωματολογίας για το 76% και το 24% των ασθενών με Δ.Δ.-Ι (Μανιακό επεισόδιο) στη διάρκεια νοσηλείας και καταγραφής οκτώ εβδομάδων. Οι μ.ο. τιμών στην ανά εβδομάδα αξιολόγηση με την YMRS αναπαριστώνται με ρόμβους και τρίγωνα για το 76% και 24% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αστερίσκοι αντιπροσωπεύουν το βαθμό στατιστικής σημαντικότητας στη διαφορά ανάμεσα στο 76% και το 24% των ασθενών ανά εβδομάδα νοσηλείας

(* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001).

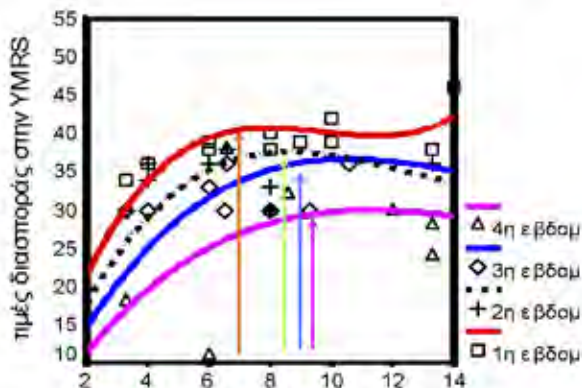
Η στατιστικά σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας αναπαρίσταται με τη μεταβολή του μ.ο. γενικής τιμής

στην YMRS από τα "επίπεδα γραμμής βάσης" της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας, ως ποσό μείωσης βαρύτητας συμπτωματολογίας -7,5 την τρίτη εβδομάδα (p<0,025) και -10,3 την τέταρτη εβδομάδα (p<0,01) νοσηλείας, όπως φαίνεται στο Γράφημα 2. Η σημαντική ύφεση στα συμπτώματα μανίας παρατηρούμενη ήδη από την τρίτη εβδομάδα νοσηλείας δεικνύει το σημείο έναρξης ύφεσης των συμπτωμάτων, με τη βελτίωση να συνεχίζεται, για το 76% των ασθενών όπως θα επεξηγηθεί παρακάτω, από την 4η εβδομάδα (29 SE±1,8, p<0,01) στην 5η (28,4 SE±1,7, p<0,01), στην 6η (24,8 SE±1,34 p<0,001), 7η (23,3 SE±1,9, p<0,001), και 8η εβδομάδα νοσηλείας (24,6 SE±1,9 p<0,001 πρώτο επίπεδο συντήρησης).



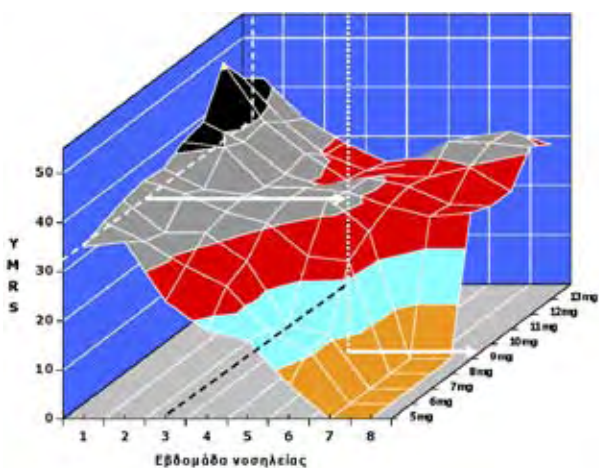
Γράφημα 2. Μεταβολή στα μανιακά συμπτώματα και συμπεριφορά από τα επίπεδα βάσης (πρώτης εβδομάδας νοσηλείας) έως την όγδοη. Οι τιμές στον κάθετο άξονα δείχνουν το μ.ο. γενικής τιμής στην YMRS.

Αντίστοιχα, η χορηγούμενη ισοδύναμη δόση σε αντιψυχωτικό για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες (βλ. Γράφημα 3) κυμαινόταν αυξητικά κατά μ.ο. από 7,2 mg την 1η εβδομάδα, σε 8,6 mg την 2η, και 9,3 mg την 3η εβδομάδα νοσηλείας. Στο Γράφημα 3 αναπαρίσταται η διασπορά των τιμών στην YMRS σε σχέση με την ισοδύναμη δόση αντιψυχωτικού στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες νοσηλείας των ασθενών (N=42). Βλέπουμε ότι η άνοδος της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού στα 9,3 mg/ημερησίως (SD±1,3) με 9,6 mg/ημερησίως και χρονικά περίπου την τρίτη προς τέταρτη εβδομάδα νοσηλείας, συνθέτει κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης μεταβολής (ύφεσης) της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS (r2=.68). Τα βέλη στο Γράφημα 3 δεικνύουν τα εβδομαδιαία σημεία συμβολής του μ.ο. γενικής τιμής στην YMRS και του μ.ο. σε mg/ημερησίως της εβδομαδιαίας ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού, αναπαριστώντας τη σταδιακή ύφεση των συμπτωμάτων με τη μεταβολή προς τα δεξιά και κάτω στο γράφημα συγκριτικά από την 1η στην 4η εβδομάδα νοσηλείας. Όπως αναφέρθηκε, για το 76% των ασθενών η



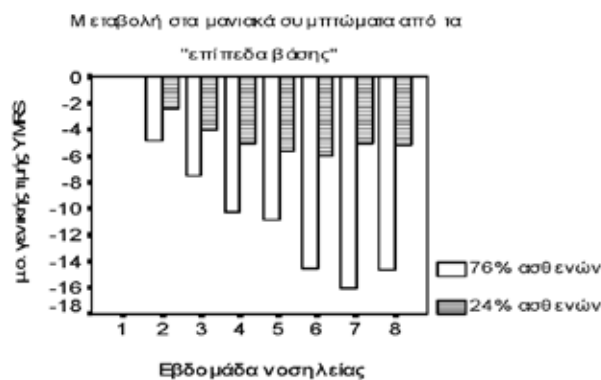
Γράφημα 3. Διάγραμμα διασποράς για το 76% των ασθενών μεταξύ τιμών YMRS και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες νοσηλείας. Τα βέλη αναπαριστούν τα σημεία μ.ο. ανάμεσα σε YMRS τιμές και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικής αγωγής. Με την ευθεία γραμμή και τετράγωνα συμβολίζεται η καμπύλη των τιμών της 1ης εβδομάδας, με τη διακεκομμένη γραμμή και σταυρούς της 2ης εβδομάδας, με την ευθεία γραμμή και ρόμβους της 3ης εβδομάδας, και με την ευθεία γραμμή και τρίγωνα της 4ης εβδομάδας νοσηλείας.

ύφεση στα μανιακά συμπτώματα συνεχίστηκε από την 3η με 4η εβδομάδα ως και την 6η ή 7η εβδομάδα νοσηλείας (Γράφημα 1), με μ.ο. γενικής τιμής 28.44 στην YMRS την 5η εβδομάδα ($p < 0,001$), 24,8 και 23,3 την 6η και 7η εβδομάδα νοσηλείας, αντίστοιχα, χωρίς να χρειαστεί η περαιτέρω αύξηση στην αντιψυχωτική αγωγή από τα 9,3 με 9,6 mg/ημερησίως, αντιθέτως η δόση ισοδυναμίας μειώθηκε στα 6,4 mg/ημερησίως την 7η εβδομάδα (ισοδύναμη αντιψυχωτική δόση συντήρησης). Στο Γράφημα 4 αναπαριστάται συνολικά για όλους τους ασθενείς - και ειδικά για το 76% των ασθενών, με ύφεση στα συμπτώματα μανίας και του 24% με απουσία κλινικά σημαντικής βελτίωσης (βλ. άνω δεξί τεταρτημόριο στο Γράφημα 4),



Γράφημα 4. Συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (σε τιμές YMRS) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού (σε mg/ημερησίως) ανά εβδομάδα νοσηλείας $N=42$. Τα βέλη δεικνύουν το σημείο έναρξης μεταβολής των μανιακών συμπτωμάτων περίπου κατά την τρίτη εβδομάδα και στα 9,3 mg/ημερησίως ισοδύναμης δόσης αγωγής.

η συσχέτιση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας (με μ.ο στην YMRS, αριστερός κάθετος άξονας) και ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού (δεξιός κάθετος άξονας) ανά εβδομάδα νοσηλείας (οριζόντιος άξονας). Η στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα μανίας στο 76% των ασθενών σε σχέση με αυτό του 24% των ασθενών, αναπαριστάται στη συγκριτική μεταβολή τους από τα "επίπεδα βάσης" της πρώτης εβδομάδας, όπως δεικνύεται στο Γράφημα 5, με την ομάδα του 24% των ασθενών να μην παρουσιάζει σημαντική βελτίωση ήδη από την τρίτη εβδομάδα και μετά, ακολουθώντας μια στάσιμη πορεία (επίπεδη γραμμή ανταπόκρισης ασυνάρτητη με το "x" άξονα) σε σύγκριση με τη γραμμική μείωση βαρύτητας μανιακής συμπτωματολογίας του 76% των ασθενών, όπως εικονίζεται στο Γράφημα 5 ή στο Γράφημα 1.



Γράφημα 5. Μεταβολή στα συμπτώματα μανίας από τα επίπεδα βάσης (πρώτης εβδομάδας νοσηλείας) για το 76% και 24% των ασθενών, αναπαριστάμενα με άσπρες στήλες και στήλες με οριζόντια σκιαγράμμιση, αντίστοιχα. Στον κάθετο άξονα εμφανίζονται οι μ.ο. γενικών τιμών στην YMRS.

Η απουσία ανταπόκρισης του 24% των ασθενών στις μεσαίες δόσεις (7 έως ≈ 9 mg) ισοδύναμης αντιψυχωτικής δόσης, οδήγησε είτε στην αύξηση της δόσης από 9,3 ως τα ≈ 13 mg/ημερησίως (Γράφημα 4), αντίστοιχα από την 4 έως την 8η εβδομάδα νοσηλείας, είτε στην ενίσχυση ή αλλαγή σχημάτων αντιψυχωτικής αγωγής με σταθεροποιητές της διάθεσης, εντούτοις δεν επέδρασε ($p > 0,05$), πέραν μιας ελαφριάς ύφεσης των συμπτωμάτων, ούτε στατιστικά ούτε κλινικά στην ύφεση των σημείων μανιακής συμπτωματολογίας. Στην ανθεκτικότητα της μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς στην αντιψυχωτική αγωγή του 24% των ασθενών ($n=10$) συνετέλεσε η παρουσία τριών παραγόντων. Ένας, αφορά τη βαρύτητα της διαταραχής per se, καθώς οκτώ ασθενείς παρουσίαζαν σημαντική βαρύτητα στα μανιακά συμπτώματα (με μ.ο. γενικής τιμής 44,3 στην YMRS, $SE \pm 3,7$). Κατά δεύτερο λόγο, η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε κατά μ.ο. 3,8 ($SE \pm 1,12$) νοσηλείες το τελευταίο έτος, ανήκοντας στη κατηγορία της Δ.Δ.Ι με ταχεία εναλλαγή φάσεων 14, 15.

Ο τρίτος παράγοντας που μπορεί να συνέβαλε στην ανθεκτικότητα του 24% των ασθενών στην θεραπεία σχετίζεται με την ύπαρξη διαταραχής στον άξονα II. Συγκεκριμένα, τέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με αγχώδη διαταραχή και κρίσεις πανικού, τρεις με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή, και τρεις με μεταιχμιακή διαταραχή (εκ των οποίων μία ασθενής οδηγήθηκε σε απόπειρα αυτοκαταστροφής).

Συζήτηση

Η άνοδος της ισοδύναμης δόσης αντιψυχωτικού στα 9,3 mg (SD±1,3) και χρονικά περίπου την 3η εβδομάδα νοσηλείας συνθέτουν κατά προσέγγιση το σημείο έναρξης μεταβολής της μανιακής συμπτωματολογίας με σταδιακή (στατιστικά σημαντική) μείωση στην τιμή της YMRS ($r^2=.68$). Οι Bowden, Brugger, Swann¹⁶ έδειξαν ότι υπάρχει καταστολή του μανιακού επεισοδίου μετά από χορήγηση λιθίου ή βαλπροϊκού (σε σύγκριση με την ομάδα "εικονικού φαρμάκου") από την τρίτη εβδομάδα νοσηλείας. Συναφείς είναι και οι αναφορές από δεδομένα πρόσφατων μελετών για την επίδραση των άτυπων αντιψυχωτικών στην υποχώρηση μανιακής συμπτωματολογίας με μ.ο. δόσης, 6-10mg ρισπεριδόνης¹⁷, ≥18-20mg ολανζαπίνης¹⁷, 680-800mg κουετιαπίνης^{18,19} και 140-160mg ζιπρασιδόνης.

Επί του συνόλου των ασθενών, η ύφεση στις εκδηλώσεις μανιακής συμπτωματολογίας, δηλαδή η μείωση της βαρύτητας από μέτρια/σημαντική την 1η εβδομάδα νοσηλείας σε ελαφριά την 4η εβδομάδα, παρατηρείται από την 3η με 4η εβδομάδα νοσηλείας (χρονικό σημείο μεταβολής μανιακής συμπτωματολογίας και συμπεριφοράς) και μετά. Εξαιρέση αποτέλεσε ένα 24% των ασθενών, όπου η υποχώρηση στα συμπτώματα δεν επήλθε κατά την 4η-5η εβδομάδα και ούτε μέχρι της τελευταίας (8ης) εβδομάδας αξιολόγησης, μολονότι αυξήθηκε η δόση του αντιψυχωτικού ή δοκιμάστηκαν σχήματα σε συνδυασμό με ουσίες σταθεροποιητών της διάθεσης. Στους ασθενείς αυτούς

βρέθηκε υψηλή συσχέτιση ανθεκτικότητας συμπτωμάτων²⁰, βαρύτητας διαταραχής, αριθμού νοσηλειών (υποτροπών), ταχείας εναλλαγής φάσεων, και διαταραχής στον άξονα II³. Ήδη από άλλες έρευνες, έχει αναφερθεί η υψηλή συσχέτιση μεταξύ Δ.Δ. και διαταραχών προσωπικότητας, με τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας (ΜΔΠ) να παρουσιάζει μια ιδιαίτερη σύνδεση με τη Δ.Δ. ως προς τα χαρακτηριστικά έναρξης αλλά και πορείας της διαταραχής¹. Σε άλλη μελέτη, οι Brieger²¹ δεικνύουν τη συννοσηρότητα ΜΔΠ και Δ.Δ.-I με τα υψηλότερα ποσοστά βαρύτητας στις εκδηλώσεις μανίας τέτοιων ασθενών, όπως επιθετικότητα και παρορμητικής συμπεριφοράς, σε σχέση με διπολικούς ασθενείς χωρίς ΜΔΠ.

Πέραν της συσχέτισης διαταραχών προσωπικότητας και Δ.Δ.-I αναφορικά με την κλινική πορεία του ασθενούς και της συμμόρφωσης ή μη στη θεραπεία, ελέγξαμε αν η παρουσία του υποστηρικτικού ή μη περιβάλλοντος συνεπιδρά στη βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών.

Από την ανάλυση συνδιακύμανσης δεν βρέθηκε να ισχύει κάτι τέτοιο, το περιβάλλον δηλαδή δεν επιδρά στην κλινική βελτίωση ή μη του διπολικού ασθενή, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν συνεπιδρά στη συμμόρφωση ή μη του ασθενούς. Από τα στοιχεία της μελέτης μας σημαντικοί παράγοντες που επιδρούν στην υποχώρηση ή μη των συμπτωμάτων μανίας είναι η βαρύτητα της διαταραχής, ο αριθμός εισαγωγών νοσηλείας (υποτροπών)², η ταχεία εναλλαγή φάσεων¹⁵, και η διαταραχή στον άξονα II²².

Η αύξηση του αντιψυχωτικού ως ισοδύναμης δόσης πέραν των 9,3 mg/ημερησίως δεν φαίνεται να προσθέτει αθροιστικά τίποτα στη ύφεση των συμπτωμάτων τουλάχιστον μέσα στο διάστημα 8 εβδομάδων νοσηλείας. Προτείνεται ότι μεσοαίες δόσεις αντιψυχωτικού αλλά και ο συνδυασμός με κατάλληλα δοσολογικά και φαρμακευτικά σχήματα σταθεροποιητών ή βενζοδιαζεπίνες είναι μονόδρομος στην αντιμετώπιση δύσκολων και ανθεκτικών στη αγωγή ασθενών με μανία.

Abstract

BIBOLAR DISORDER I. EVALUATION WITH YMRS AND THE EFFECT OF EQUIVALENT DOSE OF ANTIPSYCHOTIC

Georgiades M., Dintsikou D., Katsiamanis D., Grigoriadis D., Stathakis J.

Psychiatric Clinic, Adults' Section, General Hospital of "G. Papanikolaou", Exohi Thessaloniki

We investigate the treating process with antipsychotics in inpatients with Bipolar Disorder I (B.D.-I) at onset in manic episode. The aims of the study were to estimate the time point shift where the inpatients show an improvement on manic symptoms and its behaviour characteristics, in relevance to the administered equivalent daily doses of antipsychotic drugs. The dose equivalency between antipsychotic drugs was done on risperidone. 42 inpatients

(males=13, mean age=41.6 years) with B.D.-I in manic episode were treated daily on conventional and "atypical" antipsychotic drugs, and evaluated weekly in the weight of mania symptoms and its cognitive and behavioural characteristics using Young' Mania Rating Scale. Evaluation of patients' symptoms was taking place weekly during hospitalisation in Psychiatric Adult Section Clinic of General Hospital. For the 76% of inpatients manic symptomatology showed a statistical decline ($p < 0.001$) from baseline from first to the fourth and eighth week of hospitalisation (with the mean total scores in YMRS to drop from 39,3 to 29 and to 23,3, respectively) and treatment with antipsychotics. Increasing the mean equivalent antipsychotic dose on 9,3 mg/daily ($SD \pm 1,3$) there was a decrement in manic symptomatology with change to occur at about third week of treatment and hospitalisation. Only a 24% of the sample inpatient group showed, no response at week 3 to (equivalent) antipsychotic dose of 9,3 mg/daily, and no efficacy despite the enhanced doses up to 13 mg/daily and up to 8th week of treatment, suggesting the effects of long-lasting or resistant manic characteristics.

Key words: Bipolar Disorder I, Manic symptomatology, Young Mania Rating Scale, Dose equivalent of antipsychotic drugs, Point of remission period

Βιβλιογραφία

- Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C et al. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar Disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27:1079-1089.
- Sachs GS. Unmet Clinical Needs in Bipolar Disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3 suppl.1):S2-S8.
- Goodwin G, Sachs G. Fast Facts in Bipolar Disorder. Oxford - UK, Health press, 2004.
- Tohen M, Baker RN, Altshuler LL, et al. Olanzapine vs divalproex in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159:1011-1017.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind placebo -controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:841-849.
- Sachs G.S. et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo controlled comparison of efficacy and safety. *Am. J. Psychiatry*, 2002; 159(7), 1146-1154.
- Sachs GS, Ghaem SN. Risperidone vs placebo (combined with lithium or valproate) in acute mania. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12:169.
- Dunayevich E, Strakowski SM. Quetiapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1341.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17:149-173.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington D.C., American Psychiatric Press, 1994.
- Lam D, Watkins E, Hayward P et al. A randomised controlled study of cognitive therapy of relapse prevention for bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1215-1252.
- Expert Consensus Guideline Series: Optimizing Pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl.12):59.
- Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilisers combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1988; 155:12-21.
- Angst J. Modern management of mood disorders. *Intern. J. Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl.1), S104.
- Vieta E, Gasto C, Colom F et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 18:172-174.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271:918-924.
- Vieta E. Atypical antipsychotics: options for the treatment of bipolar mania. *Intern. J. Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl.1), S97.
- Vieta E, Goldberg J, Mullen J. Effective dose of quetiapine in the treatment of bipolar mania. *Intern. J. Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl.1), S329.
- Baldassano C.F. et al. Quetiapine in the treatment of depressive symptoms in bipolar mania. *Intern J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl.1), S328.
- Σταμούλη Σ, Τρίκκας Γ, Ραμπαβίλα ΑΔ. Η αντιμετώπιση ειδικών μορφών της διπολικής διαταραχής. *Ψυχιατρική*, 2004; 15(παραρτ.1):60.
- Brieger P, Ehrt U, Marneros A. Frequency of comorbid personality disorder in bipolar and unipolar affective disorder. *Comp Psychiatry* 2003; 44:28-33.
- Cassidy F, Forest K, Murry E, Carol BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 55(1):27-32.

Αθήνα

Dr. Μιχάλης Γεωργιάδης
Ψυχιατρικό Τμήμα Ενηλίκων
Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου"
57010, Εξοχή, Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 350578, Fax: 2310 350 555