

## Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych kwasami tłuszczowymi omega-3 w depresji lekoopornej\*

### Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression

Kamila Krawczyk, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

#### Summary

**Aim.** 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 and comparing the obtained results with those achieved in the groups of patients potentiated with lithium or lamotrigine.

**Methods.** The research subjects were 21 patients diagnosed with a severe episode of treatment-resistant recurring depression in the course of recurrent depression disorders – or bipolar affective disorders. Patient eligibility included failure to respond to at least two 4-week antidepressant treatments (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 (2.2 g of EPA, 700 mg of DHA, 240 mg of GLA, 40 mg of vitamin E, 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.

**Results.** The initial intensity of depression symptoms on the HDRS scale was  $30 \pm 6$ , following a 4-week potentiation HDRS score was  $11 \pm 10$ . 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. Effectiveness resulting from the use of omega-3 fatty acids in a positive correlated with baseline severity of depression and in a manner adverse to the duration of the current episode. The use of high doses of omega-3 significantly decreased the levels of triglycerides, increased the HDL and LDL, did not result in adverse changes in liver enzyme values.

**Conclusions.** Augmenting a standardised 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. Clinical improvement upon administering fatty acids was proportional to the one achieved by potentiating thera-

---

\* Praca nie była finansowana. Preparat eye-q dostarczyła firma Qpharma.

peutic effects with lithium and lamotrigine. The use of high doses of fatty acids did not cause significant side effects.

**Słowa kluczowe:** kwasy tłuszczowe omega-3, depresja, leczenie

**Key words:** fatty acids omega-3, depression, treatment

## Wstęp

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 pełnią trzy kluczowe role w organizmie ludzkim – strukturalną w budowie komórek, są źródłem eikozanoidów i biorą udział w transdukcji sygnału między komórkami. Zarówno kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid – DHA) jak i kwas eikosapentaenowy (eicosapentaenoic acid – EPA) są niezbędne w procesach rozwojowych i czynnościowych OUN (ośrodkowy układ nerwowy), w tym dojrzewania neuronów, ich migracji, synaptogenezy, plastyczności, neurogenezy i neurotransmisji [1]. Tłuszcze stanowią 50–60% suchej masy mózgu, DHA stanowi do 50% całej frakcji błonowych fosfolipidów mózgu.

Dane epidemiologiczne wskazują na zależność między spożyciem ryb w poszczególnych regionach świata a występowaniem depresji [2]. Zwiększona zachorowalność na depresję ma miejsce w regionach, w których występuje niskie spożycie kwasów omega-3. Weissman i wsp. [3] oraz Maes i wsp. [4, 5] opisali negatywną korelację między stopniem ciężkości depresji a poziomem omega-3 w błonach erytrocytów.

W myśl makrofagowej (immunologicznej) teorii depresji chorzy cechują się wzmożoną odpowiedzią systemu immunologicznego, m.in. zwiększoną sekrecją prozapalnych cytokin i eikozanoidów [6, 7, 8]. Kwasy omega-3, EPA i DHA, wpływają na zmniejszenie produkcji zapalnych cytokin z kwasu arachidonowego. Powodem tego jest współzawodnictwo tych kwasów z kwasem arachidonowym o inkorporację do błony fosfolipidów, w wyniku czego dochodzi do obniżenia się poziomu kwasu arachidonowego, zarówno w komórkach jak i w osoczu. Cytokiny takie jak IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  pobudzają bezpośrednio oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i uwalnianie kortykoliberyny [9, 10, 11, 12]. Zwiększone stężenie glikokortykosteroidów oraz kortyzolu prowadzi do obniżenia się poziomu serotoniny [13], gęstości receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, zwiększenia gęstości receptorów 5-HT<sub>2</sub>, w wyniku czego pojawia się bądź nasila depresja. Większe zmiany w zakresie reakcji ostrej fazy i sekrecji cytokin prozapalnych mogą być związane z opornością depresji na leczenie farmakologiczne [14].

Niskie stężenie kwasów omega-3, zwłaszcza DHA, jest związane z osłabieniem się neuroprzebieżności serotoninergecznej. Mingming i wsp. [za: 15] opisali, iż niski poziom EPA i DHA w błonach erytrocytów jest jednym z czynników ryzyka podjęcia próby samobójczej.

Kwasy tłuszczowe wpływają na przebieżność wewnątrzkomórkową związaną z takimi wtórnymi przekazywaczami, jak cykliczny adenylinowy fosforan (cAMP) oraz system fosfatydyloinozitolu [16,17]. Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zakłada, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może odgrywać rolę nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów [18]. Wpływ kwasów omega-3 na stabilizację nastroju może następować poprzez mecha-

nizmy hamowania systemu fosfatydyloinozytoli [19, 20]. EPA i DHA wywierają podobny wpływ modulujący na szlak przepływu sygnału w tym systemie, jak sole litu czy walproinian, co zostało stwierdzone w badaniach na zwierzętach [21]. Lit i walproinian, 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, wpływając na uwalnianie neuroprzekazników, funkcjonowanie receptorów, kanałów jonowych, pobudliwość neuronalną oraz ekspresję genów.

Kolejna hipoteza dotyczy homocysteiny (czynnik ryzyka chorób układu krążenia) – jej podwyższony poziom ma związek z nadmiarem kwasów tłuszczowych omega-6 występujących w diecie badanej populacji [22]. Niedobory omega-3, witaminy B12 oraz kwasu foliowego, a także nadmiar nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego są również powodem hiperhomocysteinemii. U ok. 50% pacjentów z depresją stwierdza się zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy, co z kolei powoduje zmniejszenie ilości 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 [23, 24, 25].

Logan [26] 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 się stężenia BDNF.

Wykonano dotychczas wiele randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo z użyciem kwasów omega-3 w leczeniu epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych zarówno jedno- jak i dwubiegunowych. Kwasy omega-3 były dodawane do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego, normotymicznego lub przeciwpsychotycznego. Powyższe badania wykazały skuteczność kwasów omega-3 jako leczenia dodatkowego w epizodzie depresji. Nie ustalono jeszcze optymalnej dawki kwasów omega-3, jaka winna być stosowana w leczeniu depresji. W większości badań wykonywanych na przełomie wieków stosowano dawki EPA 2 g/d. i większe [21, 27, 28]. Są dane potwierdzające skuteczność dawki 1 g/d. [29]. Jazayeri i wsp. [30] wykazali dobry efekt dawki 1g EPA dołączonej do leczenia fluoksetyną (20 mg/d).

## Material

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 potencjalizacji kwasami

tłuszczowymi omega-3 kwalifikowano tylko tych pacjentów, którzy po minimum 4-tygodniowej kolejnej kuracji paroksetyną do 60 mg/d. lub wenlafaksyną do 300 mg/d. nie osiągnęli poprawy i wykazywali ponad 18 punktów w skali Hamiltona. Tak zakwalifikowana grupa obejmowała 18 kobiet oraz 3 mężczyzn. Średnia wieku grupy badanej wynosiła  $54 \pm 7,3$  roku.

Pacjenci mieli dołączony do aktualnego leczenia przeciwdepresyjnego preparat eye-q w dawce 24 kapsułek na dobę – co odpowiada 2,2 g EPA, 700 mg DHA, 240 mg GLA (gamma-linolenic acid – GLA) oraz 40 mg witaminy E – a także olej z wiesiołka. Preparat ten pobierali przez minimum 4 tygodnie. Jeśli po 4 tygodniach stosowania kwasów omega-3 nie uzyskano istotnej poprawy, a nasilenie depresji mierzone za pomocą skali HDRS wynosiło  $\geq 18$  punktów, pacjent był kwalifikowany do terapii zabiegowej bądź innej metody potencjalizującej leczenie przeciwdepresyjne. Pacjenci, którzy uzyskali remisję w wyniku 4 tygodni augmentacji, pobierali przez kolejne 2 miesiące preparat eye-q w dawce o połowę mniejszej. Przedmiotem pracy jest ocena jego wpływu na wynik leczenia po 4 tygodniach.

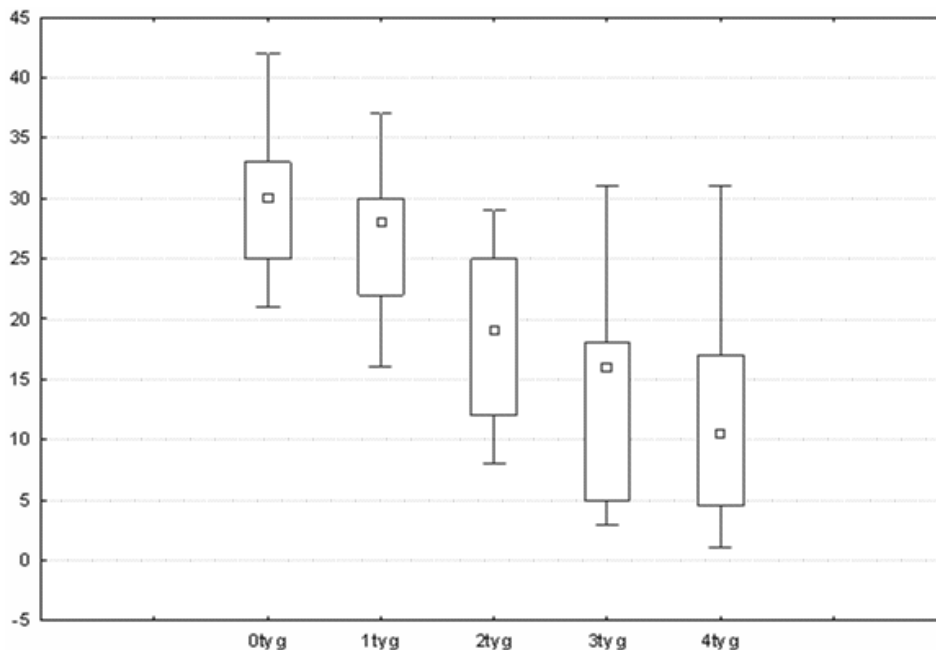
Grupy porównawcze tworzyli pacjenci z aktualnym epizodem depresji ciężkiej lekoopornej, którym do terapii przeciwdepresyjnej dołączono lit lub lamotryginę. Wszyscy spełniali te same kryteria depresji lekoopornej co w grupie, w której zastosowano augmentację kwasami tłuszczowymi. Zarówno lit jak i lamotrygina były dodawane do aktualnego leczenia wenlafaksyną w dawce do 300 mg/d. lub paroksetyną w dawce do 60 mg/d. Lit stosowano w dawce odpowiadającej stężeniu w surowicy między 0,5–0,8 mmol/l, a lamotryginę w dawce 200 mg/d. Grupa przyjmująca lit 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  $47 \pm 12,4$ . Lamotryginę 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  $47,5 \pm 8,7$ .

## Metody

Do oceny nasilenia objawów depresji użyto 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona – Hamilton Depression Rating Scale, HDRS. Nasilenie depresji było mierzone przed zastosowaniem 4-tygodniowej kuracji wenlafaksyną bądź paroksetyną, a następnie co tydzień przez 4 tygodnie. Lipidogram badano przed wprowadzeniem kwasów tłuszczowych i po 4 tygodniach ich stosowania. 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.

## Wyniki

Nasilenie depresji mierzone za pomocą skali Hamiltona w pierwszych 4 tygodniach stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 przedstawia rys. 1.

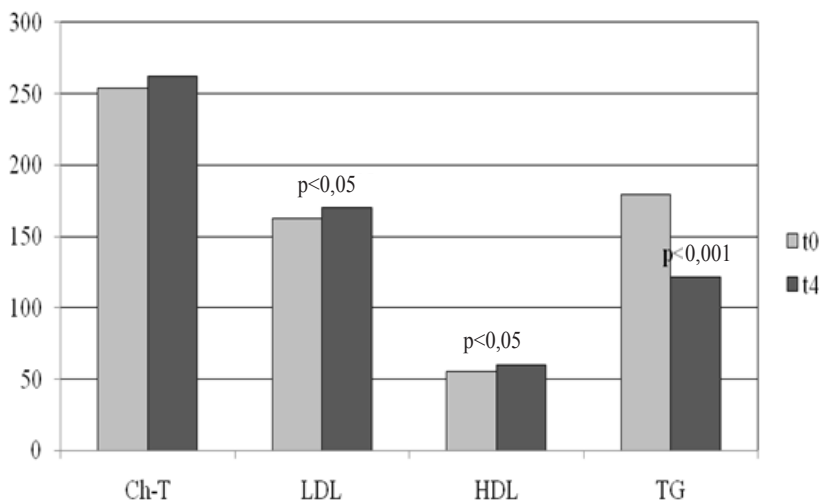


Rys. 1. Nasilenie depresji mierzone za pomocą skali Hamiltona w pierwszych 4 tygodniach stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 – wartości średnie oraz odchylenia standardowe (test Friedmana,  $p < 0,05$ )

Istotna statystycznie poprawa stanu psychicznego pacjentów oceniana na podstawie HDRS wystąpiła po 2 tygodniach leczenia. Początkowe nasilenie depresji w grupie badanej mierzone za pomocą skali HDRS wynosiło  $30 \pm 6$ , po 4 tygodniach potencjalizacji –  $11 \pm 10$ . U 8 pacjentów nastąpiła remisja epizodu depresji ( $\text{HDRS} \leq 7$ ), u 4 – redukcja objawów ( $\text{HDRS} \geq 50\%$ ), u 4 – częściowa poprawa, tzn. nie uzyskano min. 50% redukcji objawów depresji wg skali HDRS, i wreszcie u 5 pacjentów – brak poprawy ( $\text{HDRS} > 18$ ).

Korelacja między skutecznością potencjalizacji (ocenianą na podstawie różnicy punktacji skali Hamiltona w tygodniu 4 i tygodniu „0”) a takimi zmiennymi, jak wiek, płeć, rozpoznanie, obecność lub brak czynnika stresowego, liczba wszystkich epizodów depresji oraz 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 mierzonym za pomocą skali Hamiltona w tygodniach „0” (test Spearmana,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,443$ ). Im cięższa była depresja przed potencjalizacją, tym lepsze korzyści terapeutyczne po 4 tygodniach leczenia. Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy czasem trwania obecnego epizodu a skutecznością augmentacji (test Spearmana,  $p < 0,05$ ,  $r = -0,494$ ) – im dłuższy czas trwania obecnego epizodu depresji, tym niższa skuteczność wynikająca z potencjalizacji kwasami tłuszczowymi.

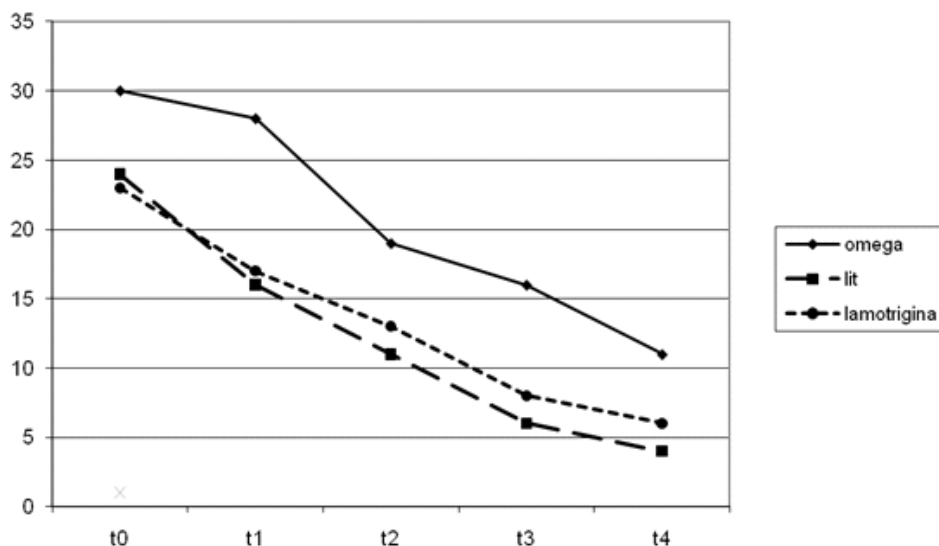
Uzyskane wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że cholesterol całkowity po 4 tygodniach potencjalizacji za pomocą kwasów omega-3 mimo tendencji zwyżkowej nie zmienił się w sposób istotny statystycznie (test Wilcozona,  $p > 0,05$ ). Zarówno LDL jak i HDL zwiększyły się, i była to zmiana istotna statystycznie (test Wilcozona,  $p < 0,05$ ). Największa różnica zaszła w TG, które obniżyły się w sposób istotny statystycznie (test Wilcozona,  $p < 0,001$ ). Należy podkreślić, iż część pacjentów, u których nastąpiła remisja – i u których po 2 miesiącach wykonano kontrolny lipidogram – wykazywała tendencję do normalizacji poziomu LDL. Ilustruje to rys. 2.



Rys. 2. Zmiany wartości średnich Ch-T, LDL, HDL i TG (mg/dl) przed wprowadzeniem kwasów tłuszczowych i po 4 tygodniach ich stosowania

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.

Dokonano porównania skuteczności augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 ze skutecznością potencjalizacji za pomocą litu lub lamotriginy, oceniając procent poprawy nasilenia depresji w stosunku do wartości wyjściowych dla każdej z trzech grup. Rys. 3 przedstawia porównanie nasilenia depresji, mierzonego za pomocą skali Hamiltona, w grupie badanej (linia ciągła) z jej nasileniem w dwóch grupach porównawczych (otrzymujących lit lub lamotriginę). W odniesieniu do wartości początkowych po 2 tygodniach potencjalizacji uzyskano 37% poprawy w grupie, w której zastosowano augmentację kwasami tłuszczowymi omega-3, 54% – w grupie z zastosowaniem litu, oraz 43% poprawy w grupie z lamotriginą. Po 4 tygodniach potencjalizacji poprawa w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła odpowiednio 63%, 83% oraz 74%.



Rys. 3. Nasilenie depresji oceniane na podstawie skali Hamiltona w trakcie stosowania kwasów tłuszczowych omega-3, litu i lamotryginy

### Omówienie

W niniejszym badaniu wykazano, że dodanie dużych dawek kwasów omega-3 do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów depresji ocenianych na podstawie skali Hamiltona u większości pacjentów z depresją lekooporną. Po uwzględnieniu istotnie wyższego wstępnego nasilenia depresji w grupie badanej, poprawa kliniczna po dodaniu kwasów tłuszczowych była proporcjonalna do potencjalizacji za pomocą litu i lamotryginy.

Uzyskane wyniki potwierdzają rezultaty kilku metaanaliz badań z użyciem kwasów omega-3 wskazujących na skuteczność stosowania kwasów EPA i DHA w depresji [31, 32, 33]. Większość z przeprowadzonych badań wykazuje lepszą efektywność wysokich dawek EPA  $\geq 1$  g [27, 28, 34, 35, 36, 37]. Stosowane w dotychczasowych badaniach dawki oscylują między 0,6 a 6 g/dobę EPA oraz 2,2 a 3,4 DHA, zmienny jest także stosunek EPA/DHA. W niniejszym badaniu zastosowano wysoką dawkę EPA w porównaniu z DHA (2,2/0,7 mg), 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 [38]; stosowanie preparatów o niskim stosunku EPA/DHA (0,6/2,4 g) także nie było bardziej skuteczne od placebo [39]. 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, w którym 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 z dotychczasowymi pracami. Dawka i stosunek EPA do DHA uwarunkowane są 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.

Ostatnie doniesienia [30] 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.

Zestawienie grupy badanej z grupami porównawczymi, w których stosowano lit lub lamotryginę, potwierdza skuteczność kwasów omega-3 jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Należy tu jednak zwrócić uwagę na różnice między grupą badaną a grupami porównawczymi ze względu na wyjściowe nasilenie depresji. Punktacja wg skali Hamiltona była średnio o 6,5 punktu wyższa w grupie otrzymującej kwasy 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) [40, 41, 42, 43, 44]. 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 [45].

Lamotrygina także ma wpływ potencjalizujący działanie leków przeciwdepresyjnych. Porównanie litu z lamotryginą, jako dodatku do dotychczasowego leczenia przeciwdepresyjnego, nie wykazało istotnych różnic [46]. Inne badania także potwierdzają skuteczność lamotryginy jako potencjalizującej leczenie przeciwdepresyjne [47, 48, 49, 50].

Liczne badania, w tym wiele randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo potwierdzają korzystny wpływ potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego – zwłaszcza epizodu ciężkiego – z użyciem kwasów omega-3. W niniejszej pracy analiza zależności między nasileniem depresji przed wdrożeniem augmentacji 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 [51, 52], zwracają uwagę na potencjalną korzyść z zastosowania kwasów omega-3 w leczeniu dużej depresji, zwłaszcza pacjentów z epizodem depresji ciężkiej. 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 augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego przynosiło mniejsze korzyści terapeutyczne. Korelacja między skutecznością potencjalizacji (ocenianą na podstawie różnicy punktacji skali Hamiltona w tygodniu 4 i tygodniu „0”) a takimi zmiennymi, jak wiek, płeć, rozpoznanie, obecność lub brak czynnika stresowego, liczba wszystkich epizodów depresji oraz czas trwania choroby w latach nie była istotna statystycznie.

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 jak i HDL zwiększyły się, i była to zmiana istotna statystycznie. Największa różnica zaszła w TG, które obniżyły się w sposób istotny statystycznie. Dane z piśmiennictwa potwierdzają korzystne działanie kwasów omega-3 w leczeniu hipertriglicydemii [53, 54, 55, 56]. 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 zakwalifikowani 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 opisują Sadeghi i wsp. [57]. Zarówno podwyższony poziom cholesterolu, jak i towarzyszące schorzenia układu krwionośnego, nieprawidłowa dieta, otyłość oraz wiek mogą mieć wpływ na obniżenie się EPA i DHA w organizmie, 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 obniżył się, a poziom triglicerydów utrzymywał na obniżonych wartościach. Pacjenci w trakcie badania nie zgłaszali żadnych istotnych działań niepożądanych, poza nieprzyjemnym posmakiem 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 – liczby objawów niepożądanych [58].

Jeśli chodzi o wartości ALT i AST, nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie; po 4 tygodniach stosowania potencjalizacji były w normie. Wartości CK mieściły się w granicach normy dla płci i wieku.

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 w większej grupie pacjentów oraz przez dłuższy niż 4 tygodnie czas. Kolejnych badań wymaga także wyodrębnienie cech charakteryzujących populację, która odnosiłaby 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, spożywanie alkoholu, wywiad rodzinny dotyczący występowania dyslipidemii, a także stężenie EPA/DHA w błonach erytrocytów.

### Wnioski

1. Dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (preparat eye-q) do leczenia przeciwdepresyjnego wenlafaksyną lub paroksetyną spowodowało istotną poprawę kliniczną u większości pacjentów z depresją lekooporną. Skuteczność

potencjalizacji za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 okazała się proporcjonalna do skuteczności uznanych metod augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą litu lub lamotryginy.

2. Skuteczność wynikająca z zastosowania kwasów tłuszczowych korelowała w sposób dodatni z wyjściowym nasileniem depresji mierzonym za pomocą skali Hamiltona oraz w sposób ujemny z czasem trwania obecnego epizodu depresji.
3. Stosowanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 nie powodowało istotnych objawów ubocznych.

#### **Потенциализация противодерессивных лекарств при помощи жирowych кислот омега-3 при фармакоустойчивой депрессии**

##### **Содержание**

**Задание.** Заданием работы была оценка влияния прибавления препарата жирных кислот омега-3 к применяемому лечению антидепрессивными лекарствами у пациентов с эпизодом тяжелой, фармакоустойчивой депрессии. Кроме того, такое лечение было применено у больных с рецидивирующей болезнью или двухполюсной аффективной болезнью. Проведено сравнение полученных результатов с таковыми же, полученными в группах пациентов, потенциализованных литием или ламотригином.

**Методы.** В исследовании приняло участие 21 больной, с распознаванием эпизода тяжелой фармакоустойчивой депрессии в течение рецидивирующих депрессивных нарушений, или же аффективных двухполюсных нарушений. Пациенты получали дополнительно, с актуальным антидепрессивным лечением (венлафаксин до 300 мг/сутки или пароксетин до 60 мг/сутки) препарат „eye-q” в дозе 24 капсул в сутки (2,2 г EPA, 700 мг ДНК, 240 мг ГЛЖ, 40 мг витамина Е, масло из примулы) не менее чем 4 недели. Сравнительные группы пациентов с актуальным эпизодом тяжелой фармакоустойчивой депрессии, леченных с потенциализацией лекарств с введением лития и ламотригина.

**Результаты.** Начальное утяжеление депрессии, оцененное шкалой Гамильтона, разнялось  $30 \pm 6$  после 4 недель потенциализации равнялось  $11 \pm 10$ . После учета существенно высокого предварительного утяжеления депрессии клиническое улучшение после прибавления жирных кислот омега-3 было пропорционально до потенциализации при помощи лития и ламотригина. Эффективность, исходящая из применения кислот омега-3 положительно коррелировала с исходным утяжелением депрессии, а также, однако, отрицательно со временем продолжительности актуального эпизода. Применение высоких доз жирных кислот омега-3 существенно понижало уровень триглицеридов, повышало концентрацию HDL и LDL и не приводило к отрицательным изменениям показателей печеночных энзимов.

**Выводы.** Добавление кислот омега-3 к стандартному противодепрессивному лечению привело к улучшению клинической картины у большинства пациентов с фармакоустойчивой депрессией. Результат был пропорциональным до потенциализации при помощи лития или ламотригина. Применение высоких доз жирных кислот не приводило к существенным побочным симптомам.

#### **L'augmentation des antidépresseurs avec les acides gras insaturés omega-3 dans la dépression résistante à la pharmacothérapie**

##### **Résumé**

**Objectif.** Mesurer l'influence de l'augmentation des acides gras insaturés omega-3 sur le traitement des antidépresseurs dans la dépression résistante ou dans la maladie affective bipolaire ainsi que la comparer avec les résultats obtenus avec la potentialisation de lithium ou lamotrigine.

**Méthode.** On examine 12 patients diagnostiqués : « épisode sévère de la dépression résistante » ou « les troubles affectifs bipolaires ». Ces patients suivent leur thérapie de wenflaxine - dose jusqu' à 300 mg par jour ou de paroxetine - dose jusqu' à 60 mg par jour et à cette thérapie on leur ajoute la préparation « eye-q » - dose 24 capsules par jour (2,2 g EPA, 700 mg DHA, 240 mg GLA, 40 mg de vitamine E, huile d' onagre) pendant 4 semaines au minimum. Les groupes de contrôle ce sont les patients suivant leur thérapie de lithium ou de lamaotrigine.

**Résultats.** L' intensité initiale de la dépression, mesurée avec l' échelle d' Hamilton, atteint  $30 \pm 6$ , après 4 semaines de potentialisation -  $11 \pm 10$ . En prenant en considération cette intensité initiale plus élevée cette amélioration clinique, après l' augmentation des acides gras insaturés, est proportionnelle à la potentialisation avec le lithium et avec lamotrigine. L' efficacité de cette application d' omega-3 corrèle positivement avec l' intensité initiale et négativement avec la durée de l' épisode. L' usage de grandes doses d' omega-3 diminue fortement le niveau des triglycérides, Il augmente la concentration d' HDL et de LDL et il ne cause pas de changements des valeurs des enzymes hépatiques.

**Conclusions.** L' augmentation des acides gras insaturés omega-3 à la thérapie standardisée des antidépresseurs cause l' amélioration clinique importante de la plupart de patients souffrant de la dépression résistante. Cette amélioration est proportionnelle à celles de la potentialisation avec le lithium et avec lamotrigine. Les grandes doses des acides gras ne causent pas d' effets défavorables significants.

## Piśmiennictwo

1. Pawelczyk A, Pawelczyk T, Rabe-Jabłońska J. *Egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą poprawiać sprawność wybranych funkcji poznawczych.* Psychiatr. Psychol. Klin. 2008; 8: 178–191.
2. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J i in. *Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland.* Psychiatr. Serv. 2001; 52: 529–531.
3. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ i in. *Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder.* JAMA 1996; 276: 293–299.
4. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer HY. *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.
5. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. *Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients.* Psychiatry Res. 1999; 85: 275–291.
6. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. *Elevated levels of prostaglandyn E2 and thromboxane B2 in depression.* Prostagland. Leukot. Med. 1983; 10: 361–367.
7. Smith RS. *The macrophage theory of depression.* Med. Hypoth. 1991; 35: 298–306.
8. Song C, Lin A, Bonaccouso S i in. *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.
9. Blalock JE. *A molecular basis for bidirectional communications between the immune and neuroendocrine systems.* Physiol. Rev. 1986; 69: 1–32.
10. Reichlin S. *Neuroendocrine-immune interactions.* N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1246–1253.
11. Bazan NG. *Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress.* Brain Pathol. 2005; 15: 159–166.
12. Calder PC. *N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases.* Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83: 1505–1519.

13. Capuron L, Neurater G, Musselman DL. *Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 906–914.
14. Ryś A, Miodek A, Szemraj P i in. *Immunologiczne i endokrynologiczne aspekty patogenezy depresji*. Post. Psychiatr. Neurol. 2007; 16: 335–337.
15. Huan M, Hamazaki K, Sun Y, Itomura M, Liu H, Kang W, Watanabe S, Terasawa K, Hamazaki T. *Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China*. Biol. Psychiatry 2004; 56 (7): 490–496.
16. McNamara RK, Ostrander M, Abplanalp W i in. *Modulation of phosphoinositide-protein kinase C signal transduction by omega-3 fatty acids: implications for the pathophysiology and treatment of recurrent neuropsychiatric illness*. Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids 2006; 75: 237–257.
17. Vaidyanathan VV, Rao KV, Sastry PS. *Regulation of diacylglycerol kinase in rat brain membranes by docosahexaenoic acid*. Neurosc. Lett. 1994; 179: 171–174.
18. Horrobin DF, Bennett CN. *Depression and bipolar disorder: relationship to impaired fatty acids and phospholipid metabolism and to diabetis, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes*. Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids 1999; 60: 217–234.
19. Levie V, Naquet R. *A study of the action of valproic acid on the kindling effect*. Epilepsia 1997; 18: 229–234.
20. Sanders-Bush E, Tsutsumi M, Burris K. *Serotonin receptors and phosphatidylinositol turnover*. Ann. NY Acad. Sc. 1990; 600: 224–235.
21. 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.
22. Assies J, Lok A, Bockting CL i in. *Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study*. Prostagland. Leukot. Essen. Fatty Acids 2004; 70: 349–56.
23. Karakula H, Opolska A, Kowal A i in. *Czy dieta ma wpływ na nasz nastrój? Znaczenie kwasu foliowego i homocysteiny*. Pol. Merkur. Lek. 2009; 26: 136–141.
24. Graban A, Ryglewicz D. *Zaburzenia metabolizmu homocysteiny a choroby układu nerwowego*. Czynn. Ryz. 2004; 1/2: 33–37.
25. Bolander-Gouaille Ch, Bottiglieri T. *Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders*. New York, LLC: Springen-Verlag; 2003.
26. Logan AC. *Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanism and therapeutic value in major depression*. Altern. Med. Rev. 2003; 8: 410–425.
27. Nements 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.
28. Su KP, Huang SY, Chiu CC i in. *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo controlled trial*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 267–271.
29. Peet M, Edwards RW, Horrobin DF. *N-3 fatty acids in the treatment of depression*. W: Peet M, Glen I, Horrobin DF, red. *Phospholipid spectrum disorders in psychiatry and neurology*. Marius Press; 2003, s. 463–467.
30. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA i in. *Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder*. Austr. NZJ Psychiatry 2008; 42: 192–198.
31. 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.
32. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL i in. *An open trial of omega-3 fatty acids for depression in pregnancy*. Acta Neuropsychiatr. 2006; 18: 21–24.

33. 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.
34. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E i in. *Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial.* Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 407–412.
35. 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.
36. Frangou S, Lewis M, McCrone P. *Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study.* Brit. J. Psychiatry 2006; 188: 46–50.
37. 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.
38. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA i in. *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.
39. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC i in. *Randomized double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression.* Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids 2005; 72: 211–218.
40. Rybakowski J, Matkowski K. *Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation.* Eur. Neuropharmacol. 1992; 2: 161–165.
41. Pużyński S. *Depresja lekooporna.* Terapia 2005; 11: 27–33.
42. Walter G, Lyndon, Kubb R. *Lithium augmentation of venlafaxine in adolescent major depression.* Aust. NZJ Psychiatry 1998; 32: 457–459.
43. Bertschy G, Ragama-Pardos E, Ait-Ameur A i in. *Lithium augmentation in venlafaxinenonresponders: an open study.* Eur. Psychiatry 2003; 18: 314–317.
44. 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: 935–940.
45. Pużyński S. *Postępowanie w depresji lekoopornej.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2007; 1: 23–29.
46. Rybakowski J, Tuszewska M, Chłopocka-Woźniak M. *Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji odpornej na leczenie za pomocą litu lub lamotryginy (badania wstępne).* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2009; 1: 17–21.
47. Normann C, Hummel B, Scharer LO i in. *Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study.* J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 337–344.
48. 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.
49. Suppes T, Marangell L, Bernstein IH i in. *A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression.* J. Affect. Disord. 2008; 111: 334–343.
50. Ivković M, Damjanović A, Jovanović A i in. *Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability.* Psychiatr. Danub. 2009; 21: 187–193.
51. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D i in. *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.

52. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D i in. *No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial.* Brit. J. Nutr. 2008; 99: 421–431.
53. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR i in. *Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass in men and women with mixed dyslipidemia.* J. Clin. Lipidol. 2011; 5 (6): 483–492.
54. Mozaffarian D, Wu JH. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events.* J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 58 (20): 2047–2067.
55. Hofacer R, Jack Magrisso I, Jandacek R i in. *Omega-3 fatty acid deficiency increases stearoyl-CoA desaturase expression and activity indices in rat liver: Positive association with non-fasting plasma triglyceride levels.* Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids. 2011; 31.
56. Wei MY, Jacobson TA. *Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: A systematic review and meta-analysis.* Curr. Atheroscler. Rep. 2011;
57. Sadeghi M, Roohafza H, Afshar H i in. *Relationship between depression and apolipoproteins A and B: a case-control study.* Clinics (Sao Paulo) 2011; 66: 113–117.
58. Laino CH, Fonseca C, Sterin-Speziale N i in. *A potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant-like effects with low non-antidepressant doses of fluoxetine and mirtazapine.* Eur. J. Pharmacol. 2010; 648: 117–126.

Adres: Kamila Krawczyk  
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 5.12.2011  
Zrecenzowano: 3.06.2012  
Otrzymano po poprawie: 5.06.2012  
Przyjęto do druku: 11.06.2012  
Adiustacja: L. Sz.