

**Praca oryginalna**  
**Original paper**

KAMILA KRAWCZYK, JANUSZ RYBAKOWSKI

**Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 do leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej – badanie wstępne**

*Beneficial effects of fatty acids omega-3 addition to antidepressant treatment in drug-resistant depression – preliminary study*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

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

**Metody:** W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów (8 kobiet i 2 mężczyzn), w wieku 51–72 lat, spełniających kryteria depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (9 pacjentów) i dwubiegunowej (1 pacjentka). Żaden z pacjentów nie uzyskał poprawy po zastosowaniu dwóch kuracji przeciwdepresyjnych za pomocą różnych leków stosowanych w pełnej dawce terapeutycznej. Kryterium włączenia do badania była lekooporność obecnego epizodu, definiowana jako co najmniej 18 punktów w 17-itemowej skali depresji Hamiltona (HDRS), po co najmniej 4-tygodniowym leczeniu paroksetyną (do 60 mg/dobę) lub wenlafaksyną (do 300 mg/dobę).

**Wyniki:** Początkowe nasilenie depresji w skali HDRS wynosiło  $31 \pm 6$ . Po 4 tygodniach podawania preparatu „eye-q” wykazano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji (HDRS  $13 \pm 10$ ) mierzonej Skalą Depresji Hamiltona. U 4 pacjentów nastąpiła remisja depresji (HDRS < 7), a u 2 dalszych poprawa w HDRS > 50% w porównaniu z początkowym nasileniem. Nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych.

**Wnioski:** Wyniki niniejszej pracy potwierdzają rezultaty innych badaczy wskazujące, że dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (szczególnie EPA i DHA) do leczenia przeciwdepresyjnego mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne w depresji lekoopornej.

**SUMMARY**

**Aim:** The aim of the study was an assessment of the effect of addition of fatty acids omega-3 preparation, “eye-q”, in daily dose of 2.2g of eicosapentaenoic acid - EPA, 700mg of docosahexaenoic acid – DHA, 240mg of gamma-linolenic acid – GLA, and 40mg of natural vitamin E, to ongoing antidepressant treatment in patients with drug-resistant depression in the course of unipolar or bipolar mood disorder.

**Methods:** The study was performed on ten patients (2 male, 8 female), aged 51-72 years, meeting the criteria of drug-resistant depression in the course of unipolar (9 patients) and bipolar (1 patient) mood disorder. None of the patients showed an improvement after at least two antidepressant treatment with different antidepressants in full therapeutic dose. The criteria of inclusion were refractoriness of current treatment defined as at least 18 points on 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) after more than 4-week administration of paroxetine (up to 60mg/day) or venlafaxine (up to 300mg/day).

**Results:** The mean initial HDRS score was  $31 \pm 6$ . After four-week treatment with “eye-q” preparation, a significant reduction of depressive symptoms was shown (mean HDRS  $13 \pm 10$ ). Four patients attained the state of remission (HDRS < 7) and two others showed an improvement on HDRS by more than 50% compared to before treatment. No adverse effects were noticed.

**Conclusions:** The results of this study confirm these of others showing that the addition of the high doses of fatty acids omega-3 (especially EPA and DHA) to ongoing antidepressant treatment may bring about significant therapeutic benefits in drug-resistant depression.

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

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

## WSTĘP

Związek pomiędzy depresją a kwasami tłuszczowymi omega-3 wykazano w badaniach zarówno epidemiologicznych, jak i biochemicznych. Hibeln i Salem (1995) wykazali, iż obniżony poziom kwasów omega-3 w diecie koreluje z podwyższonym stopniem występowania depresji wśród populacji. Sugerowano już wówczas, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid – DHA) mogą być skuteczne w leczeniu depresji. Trzy lata później Hibeln (1998) w swej przekrojowej analizie opisał występowanie istotnej negatywnej korelacji między spożyciem ryb, a występowaniem depresji, także depresji poporodowej. Maes i wsp. (1996) stwierdzili obniżony poziom kwasów tłuszczowych 18:3n-3 oraz EPA (eicosapentaenoic acid, EPA) u pacjentów z depresją w porównaniu do zdrowej populacji. Adams i wsp. (1996) wykazali, że u pacjentów z depresją występuje podwyższony stosunek omega-6 do omega-3 w fosfolipidach błon komórkowych. Sugeruje to ścisły związek depresji z deficytem kwasów omega-3, a niektórzy uważają nawet, że taki deficyt może stanowić biochemiczny marker depresji. Wyżej wymienione obserwacje były następnie potwierdzone i rozszerzone o kolejne badania (Seko i wsp., 1997; Peet i wsp., 1998; Maes i wsp., 1999). Edwards i wsp. (1998) zauważyli, iż nasilenie depresji jest odwrotnie proporcjonalne do poziomu kwasów tłuszczowych omega-3 zarówno w błonie komórkowej erytrocytów, jak i spożycia ich w diecie.

Wiele danych wskazuje również, że kwasy tłuszczowe mają związek z aktywnością układu serotonergicznego (Hibeln, 1995; Maes i wsp., 1996). Badania przeprowadzone na ludziach (Hibeln i wsp., 1998a; Hibeln, 1998; Hibeln i Salem, 2001) i na zwierzętach (Delion i wsp., 1994; Kodas i wsp., 2004) wykazały wpływ kwasów omega-3 na funkcje receptorów, poziom neuroprzekaźnika czy też metabolizm serotoniny. Hibeln i wsp. (1996) podkreślają potencjalny związek pomiędzy niskim stężeniem DHA oraz niską koncentracją głównego metabolitu serotoniny, kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-hydroxyindoloacetic acid, 5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Niskie stężenie 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się u osób po gwałtownych próbach

samobójczych, w stanach agresji, osłabienia kontroli impulsów, zwłaszcza u chorych z depresją, schizofrenią, uzależnieniem od alkoholu i zaburzeniami adaptacyjnymi.

Dotychczas wykonano 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 i dwubiegunowych (Lin i Su, 2007). 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 wieku stosowano dawki EPA 2 g/d i większe (Stoll i wsp., 1999; Nements i wsp., 2002; Su i wsp., 2003). Ostatnie dane coraz częściej potwierdzają skuteczność dawki 1g/d (Peet i wsp., 2003), w tym badanie przeprowadzone przez Jazayari i wsp. (2008), w którym wykazano dobry efekt dawki 1g EPA dołączonej do leczenia fluoksetyną (20 mg/d). Być może niespójność dotychczasowych wyników w ustaleniu korzystnej dawki EPA można tłumaczyć zróżnicowaniem nasilenia epizodu depresji, stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego, zmiennym stosunkiem EPA/DHA, czasem trwania badania, a także, co wydaje się być bardzo istotne, faktem epidemiologicznych różnic w spożyciu ryb w badanych populacjach.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu dodania kwasów tłuszczowych omega-3 (preparatu „eye-q”, zawierającego wysokie dawki EPA i DHA) do dotychczasowego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z depresją lekooporną.

## METODY

W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów z aktualnym epizodem depresji ciężkiej lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej lub zaburzeń depresyjnych nawracających. Pacjenci, 8 kobiet i 2 mężczyźni, byli w wieku 51-72 lat. Rozpoznanie postawiono zgod-

nie z kryteriami ICD-10. Czas trwania choroby wynosił 4-21 lat. Aktualny epizod depresji trwał 3-12 miesięcy i spełniał kryteria lekooporności, definiowanej jako brak efektu terapeutycznego co najmniej dwóch adekwatnych (prawidłowo prowadzonych) kuracji przeciwdepresyjnych za pomocą leków o różnych mechanizmach działania (Helmchen, 1991).

Kryterium włączenia do badań było nieuzyskanie poprawy po 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 2,2 g EPA, 700 mg DHA, 240 mg GLA (gamma-linolenic acid – GLA) oraz 40 mg witaminy E. Preparat ten pobierali przez okres 4 tygodni. Nasilenie objawów depresji mierzone było co tydzień przy użyciu Skali Hamiltona. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem oraz po 2 i po 4 tygodniach leczenia wykonywano także lipidogram oraz badanie aminotransferaz.

## WYNIKI

Szczegółową charakterystykę pacjentów oraz nasilenie objawów choroby mierzone w skali Hamiltona ilustruje tabela 1.

**Tabela 1.** Charakterystyka pacjentów otrzymujących kwasy omega-3 jako potencjalizację w leczeniu depresji lekoopornej

Lp	Wiek /lata	Płeć	Podstawowa jednostka chorobowa/ od ilu lat	Czas trwania aktualnego epizodu/ miesiące	Aktualne leczenie przeciwdepresyjne	Skala Depresji Hamiltona				
						„0”	„1”	„2”	„3”	„4”
1	54	K	CHAJ/21	3	Paroksetyna 40 mg	42	33	28	18	11
2	54	K	CHAJ/7	6	Paroksetyna 40 mg	31	29	25	19	10
3	52	K	CHAJ/17	7	Paroksetyna 60 mg	29	25	17	9	6
4	72	K	CHAJ/14	3	Paroksetyna 40 mg	32	30	28	28	27
5	58	M	CHAJ/28	9	Wenlafaksyna 300 mg	36	35	29	31	31
6	51	K	CHAJ/17	3	Paroksetyna 40 mg	22	14	10	5	5
7	54	K	CHAD/4	7	Wenlafaksyna 300 mg	35	27	23	12	5
8	63	K	CHAJ/8	8	Paroksetyna 40 mg	23	16	9	3	1
9	62	K	CHAJ/20	12	Wenlafaksyna 225 mg	25	22	19	16	14
10	47	M	CHAJ/7	10	Paroksetyna 60 mg	30	21	18	20	21

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa

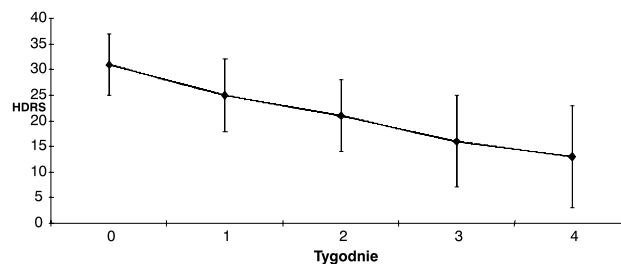
CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa

K – kobieta, M – mężczyzna

„0” – „4” punktacja mierzona Skalą Depresji Hamiltona w kolejnych tygodniach pobierania kwasów omega-3, począwszy od pierwszego dnia „0” co tydzień (1-4)

Początkowe średnie nasilenie objawów depresyjnych wynosiło w całej grupie pacjentów 31±6. Po 4 tygodniach leczenia nastąpiła istotna redukcja objawów depresji (średnio 13±10, p=0.003, test Wilcoxon). Średnie wartości nasilenia objawów depresji w przebiegu dodania kwasów tłuszczowych ilustruje rycina 1.

**Rycina 1.** Średnie wartości nasilenia objawów depresji w przebiegu dodania kwasów tłuszczowych omega-3



Po 4 tygodniach leczenia u 4 pacjentów uzyskano remisję objawów depresyjnych (punktacja HDRS <7), a u 2 pacjentów nastąpiła poprawa o >50% w porównaniu z wyjściową punktacją skali Hamiltona. Ogólnie, znacząca poprawa dotyczyła 6 pacjentów (co stanowi 60% całej grupy), przy czym u 4 miała miejsce po 3 i 4 tygodniu leczenia, a u 2 już po 1 tygodniu. U 1 osoby uzyskano częściową poprawę, tzn. nie uzyskano minimum 50% redukcji objawów depresji mierzonej skalą Hamiltona, a liczba punktów po 4 tygodniach suplementacji odpowiadała epizodowi depresji umiarkowanej. 3 pacjentów nie uzyskało poprawy i po 4 tygodniach leczenia nadal spełniali kryteria epizodu ciężkiego depresji. Osoby, u których

uzyskano poprawę, miały nieco krótszy okres trwania obecnego epizodu depresji (średnia 6 mies.), w porównaniu z pacjentami bez znaczącej poprawy (średnio 8,5 mies.).

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. Nie stwierdzono również odchyłań w zakresie transaminaz na żadnym etapie suplementacji kwasami omega-3. W zakresie lipidogramu obserwowano tendencje wzrostu cholesterolu całkowitego, w tym wzrostu HDL, spadku triglicerydów, wzrostu LDL.

## OMÓWIENIE

W niniejszym badaniu wykazaliśmy, 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. Suplementacja kwasami była bezpieczna, nie powodowała u pacjentów żadnych objawów niepożądanych, zarówno w odczuciu subiektywnym, jak i ocenie laboratoryjnej. Wyniki nasze korespondują więc z dotychczasowymi rezultatami badań, które wykazały, że zastosowanie kwasów omega-3 jako suplementacji do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego, może nieść istotne korzyści terapeutyczne.

Ostatnie doniesienia (Jazayeri i wsp., 2008) sugerują, że istotna poprawa w zakresie objawów depresji leczonej za pomocą suplementacji kwasami omega-3 może mieć miejsce po 6 i 7 tygodniu leczenia. Być może brak lub niepełna poprawa u 4 pacjentów mogły mieć związek ze zbyt krótkim okresem leczenia z użyciem kwasów omega-3, ale także z dłuższym okresem trwania obecnego epizodu depresyjnego.

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.

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).

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.

---

*Preparat kwasów omega-3 „eye-q” dostarczyła firma Qpharma*

---

## PIŚMIENICTWO

1. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: 157-161.
2. Delion S, Chalon S, Herault J, Guilloteau D, Besnard J, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124: 2466-2476.
3. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. 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.
4. Heymann-Szlachcińska A, Rybakowski J. Rola depresji w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2004; 4: 95-101.
5. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: *Problems in Psychiatry in General Practice*, Gaspar M, Hielholz M (red), Lewiston, N.Y., Hogrefe a. Huber 1991: 97-106.
6. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem JR. 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.
7. Hibbeln JR, Salem NJ. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
8. Hibbeln JR, Salem NJ. Omega-3 fatty acids and psychiatric disorders. In: *Fatty acids: Physiological and Behavioral Functions*, Mostofsky DJ, Yehuda S, Salem NJ. (red) Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2001; 311-330.
9. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Salem NJ. Do plasma polyunsaturates predict hostility and violence? *World Rev Nutr Diet* 1996; 82:175-86.
10. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351: 1213.
11. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H 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.
12. Kodas E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, Chalon S. Serotonergic neurotransmission is

- affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004; 89: 695-702.
13. Leaf A, Kang JX. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of lethal cardiac arrhythmias. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 4-6.
  14. 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: 7.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Peet M, Edwards RW, Horrobin DF. 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.
  19. Peet M, Edwards RW. Lipids, depression and physical diseases. *Curr Opin Psychiatry* 1997; 10: 477-480.
  20. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-319.
  21. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 421-429.
  22. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E i wsp. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 407-412.
  23. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 267-271.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Kamila Krawczyk*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*tel. 061 8491508, fax 061 8480392*

*e-mail: krawczyk.kamila@poczta.onet.pl*

---