



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

“Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна

Катедра по психиатрия и медицинска психология

Д-р Райна Нончева Мандова

АВТОРЕФЕРАТ

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА
И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”**

**Проспективно, лонгитудинално проучване на
произхода, спецификата и значението на
резидуалните депресивни симптоми
(с фокус подпрагови симптоми)
при рекурентна и биполярна депресия.**

**Научен ръководител:
Проф. Георги Попов, д.м.н.**

Варна, 2013

Дисертационният труд съдържа 157 страници, включващи 34 фигури. Цитирани са 228 литературни източници, от които 5 на кирилица и 223 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на разширен катедрен съвет на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна на 28.11.2013 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 24.01.2014 г. в аудитория „Проф.д-р Владимир Иванов” на УМБАЛ „Света Марина” гр.Варна

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
СОБСТВЕНО ПРОУВАНЕ	6
Цел и задачи	6
Хипотези	7
Развитие на идеята, методология и дизайн	7
Методи на изследването	9
Резултати, анализи и изводи	13
Изводи и обсъждане	55
Ограничения	58
Приноси	59
ПУБЛИКАЦИИ.....	60

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

APA	American Psychiatric Association
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HDRS, HAM-D 17	Hamilton Depression Rating Scale
IDS-C	Inventory of Depressive Symptoms
SCID	Structured Clinical Interview for DSM
WHO	World Health Organization
КПТ	когнитивно-поведенческа терапия
МКБ	Международна класификация на болестите
SD	стандартно отклонение
СЗО	Световна здравна организация
SF-15	Скала за социално функциониране
ППС	Подпрагови симптоми
NEO-PIR, Big Five	Личностов въпросник
ССД	Субсиндромна Депресия
РДР=ГДР	Рекурентно Депресивно Разстройство
БАР	Биполярно Афективно разстройство
ГДЕ	Голям Депресивен Епизод
CGI	Clinical Global Impression
ППС	Подпрагови Симптоми
ССС	Субсиндромални симптоми

ВЪВЕДЕНИЕ

Афективните разстройства представляват особена група, която се характеризира с първично разстройство на настроението като депресия или мания и включва две основни диагнози: рекурентно депресивно разстройство и биполарно афективно разстройство. Това, което се нарича „афективен спектър“, включва и други диагнози, които няма да бъдат обект на нашето проучване.

Рекурентното депресивно разстройство и биполарното депресивно разстройство са хронични заболявания, които засягат значим процент от населението, свързани с висок процент психиатрична и соматична коморбидност, неработоспособност и инвалидизация и не на последно място със страдание за пациента и близките му.

Към настоящия етап възможностите на терапията са ограничени, особено по отношение склонността към рецидивирание. В този контекст през последните години рязко нараства интереса към резидуалните (остатъчни) симптоми на РДР и БАР и особено на тези от тях, които имат подпрагов (субклиничен) характер, защото те се оказват предвестници на нови епизоди на боледуване, а от друга страна са проблемни по отношение на дееспособността и терапевтичното повлияване.

В същото време нараства интереса към субклиничните форми на депресията и манията, които в миналото са били незаслужено подценени. Оказва се, че тези форми на боледуване, които представляват сериозен диагностичен проблем и повдигат редица въпроси за границите между норма и патология, имат значимо негативно въздействие върху психосоциалното функциониране и качеството на живот на пациентите.

Всичко казано по-горе аргументира и нашата мотивация да подберем настоящата тема.

СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел:

Целта на изследването е да се идентифицира и оцени произхода, спецификата и значението на резидуалните (подпрагови и надпрагови) депресивни симптоми в сравнителен план при рекурентна и биполарна депресия и тяхната евентуална връзка със социодемографски характеристики, специфики в динамиката на заболяването, черти на личността, стратегии за справяне, социално функциониране, стресогенни житейски събития и соматични заболявания.

2. Задачи

1. Да се разработи подходяща методология и дизайн на проучването за постигане на поставената цел.

2. Да се конструира подходящ комплекс от изследователски инструменти.

3. Да се селектира подходящ за сравнения контингент от пациенти с рекурентна и биполарна депресия.

4. Да се направи трикратна оценка в динамика на депресивните симптоми с помощта на клинични оценъчни скали и да се разграничат надпраговите и подпраговите симптоми в еволюцията на разстройството след депресивен епизод.

5. Да се изследва връзката между резидуалните депресивни симптоми и:

- черти на личността
- стратегии за справяне
- стресогенни житейски събития
- социодемографски характеристики
- наличието на медицинска коморбидност
- социалното функциониране
- диагностичната категория
- характеристики на болестта (давност, брой епизоди, тежест на индексния епизод, използвани медикаменти)

6. Да се оцени природата и степента на значимост на подпраговите депресивни симптоми в динамиката на разстройството и връзката между особеностите на преморбидната личност с тревожността и анхедонията като резидуални подпрагови симптоми, в сравнителен план между рекурентната и биполарната депресия.

ХИПОТЕЗИ

Формулирахме следните хипотези, които ще подложим на проверка:

1. Съществува разлика в динамиката на депресивните епизоди в сравнителен план между РДР и БАР, по отношение на тежест на епизода, продължителност на епизода и процент пациенти постигнали ремисия. Пациентите с БАР-депресия имат значително по-тежки епизоди, но те са по-кратки в сравнение с рекурентната депресия. В сравнение с РДР-пациентите, тези с БАР-депресия постигат по-бърза и по-пълноценна ремисия, съчетана с по-добро социално функциониране.

2. Подпраговите резидуални симптоми са рисков фактор за релапс или рецидив. Съществуват различия по отношение на клиничната стойност и значението на резидуалните подпрагови симптоми (с фокус тревожност и анхедония) между рекурентна и биполарна депресия.

3. Относителната тежест на факторите, определящи съществуването на подпраговите и надпраговите резидуални симптоми, извън терапевтичния фактор е различна в сравнителен план между пациентите с рекурентна и биполарна депресия.

4. Съществуват различия между пациентите с РДР и БАР по отношение на тревожните симптоми в епизод на депресия. Тревожните симптоми персистират като резидуални подпрагови и надпрагови симптоми при пациентите след епизод, като това не се дължи на коморбидно тревожно разстройство. В ремисия при пациентите с рекурентна депресия резидуалните симптоми са свързани по-често с прояви на психична и соматична тревожност.

5. Съществуват различия в преморбидните личностови особености при пациенти с биполарна и рекурентна депресия. Съществува връзка между определени преморбидни личностови черти и резидуалните тревожни симптоми и анхедонията, като тази връзка е различна за пациентите с рекурентна и биполарна депресия.

РАЗВИТИЕ НА ИДЕЯТА, МЕТОДОЛОГИЯ И ДИЗАЙН

1. Първоначалната идея на проследяването беше фокусирана върху подпраговите симптоми (ППС). В хода на работата стана ясно, че проблемът с подпраговите симптоми може да бъде най-добре изяснен, ако се постави в контекста на резидуалните симптоми изобщо, т.е. подпрагови и надпрагови. Това доведе до разширяване обема на работата и промяна на първоначално поставените цел и задачи.

ППС са изключително предизвикателство от методологична гледна точка. Те разширяват границите на патологията и в някаква степен заличават различията с нормата. Ние обаче не използваме ППС за формирането на нова диагностична единица. В настоящото проучване с термина «подпрагова депресия» означаваме не отделна и обособена диагностична категория, а комплекс от резидуални симптоми с подпрагов и надпрагов характер, който се открива при частична ремисия след ГДЕ.

2. Проучването бе замислено и реализирано като проспективно,

лонгитудинално и натуралистично, за период от 6 месеца, с динамично трикратно оценяване на пациентите. Проспективният дизайн, оценяващ лонгитудиналния ход на разстройството, според всички изследователи в областта има решаващи предимства пред ретроспективния и моментния дизайн. Натуралистичният сетинг е обичаен избор за подобни изследвания и това е цитирано в обзора. Продължителността от 6 месеца бе фиксирана въз основа на следните аргументи:

Както посочват редица ключови изследвания в областта, за ремисия можем да говорим, когато имаме три седмици на подобрение, което се задържа за поне 4 месеца. В различните ръководства и препоръки, този период варира между 4 и 6 месеца, защото този период представлява обичайния цикъл от последователни етапи на боледуване при афективните разстройства, включващи епизод, частична ремисия, пълна ремисия, възстановяване.

3. Контингентът включва само пациенти на лечение за периода на проследяването, приемали едновременно поне 2 медикамента от различни психофармакологични групи. Терапевтичните режими се основават на съвременните препоръки за «добра практика». Проучването не цели оценката на ефикасността на медикаментите или комбинациите между тях, а се придържа към методологията на проспективните проучвания в натуралистичен сетинг, които са най-близо до ежедневните реалности. В последните години има най-малко 4 подобни проучвания с много висок цитатен индекс, които са отразени в референциите.

Целта на изследването е да идентифицира и оцени множеството фактори, които влияят на хода на депресивните епизоди. Сходни цели, методология и дизайн се използват от много автори, работили по темата до момента, които също се опитват да идентифицират компонентите извън ефекта на прилаганите медикаменти, на които се дължи само една част от спецификите на протичането на разстройството. Съществуват проучвания, които контролират лекарственото лечение, но въпреки това, между тях се откриват сериозни групови различия на симптомно ниво, а в три от проучванията се установяват данни, аналогични на получените в неконтролирани проучвания. (виж обзора).

4. Подборът на изследователските инструменти е съобразен с целите и задачите на настоящото изследване. По-голямата част от употребените скали се използват и в голямата част от други проучвания, правени по темата. Настоящото проучване копира методологията и дизайна на някои от най-цитираните световни проучвания по темата, като в същото време включва за изследване по-широк кръг променливи величини и за първи път сравнява директно, чрез еднакви инструменти динамиката на рекурентната и биполарната депресия и връзката с преморбидни черти, стратегиите за справяне, стресогенните житейски събития и други.

5. По статистическата обработка на данните са използвани статистически анализи, доказващи връзки, зависимости, вероятности и тенденции, в съответствие с поставените задачи и предложените хипотези на изследването. Общият брой на изследваните пациенти и разпределението в групите по различните променливи предполага използването на параметрични методи за анализ на данни. За анализа на данните е използван статистически пакет SPSS 19. Използвани са дескриптивна

статистика, корелационен анализ, т-тест за сравняване на средните в групите, регресионен анализ.

6. Включването на две групи пациенти (РДР и БАР депресия) е важно по две основни причини:

- в други проучвания по темата до сега се обхваща само едната диагностична единица.
- сравнителните анализи на данните дава възможност да се очертаят някои различия между двете диагнози на симптомно и на динамично ниво, както и по отношение на връзката личност-разстройство.

7. Тъй като съществува глобална тенденция за разширяване на границите на БАР, за сметка на РДР, възниква въпросът, дали е възможно в РДР контингента на настоящото проучване да има недиагностицирани БАР пациенти? Теоретично това не е изключено, но се контролира чрез селекцията на пациентите:

- продължителност на заболяването средно около 8 години.
- липса на манийни симптоми или смесени епизоди до момента на включването им в изследването и до приключването му.
- прилагане на диагностично интервю SCID-CT, за потвърждаване на диагнозата

8. Тревожността в рамките на депресивните епизоди, без тя да е отделна диагноза „Тревожно разстройство“, съпътства според данните от различни проучвания до 90 % от пациентите в епизод на депресия. Тревожните симптоми са едновременно психологично и биологично обусловени, поради което съществува хипотезата, че преморбидна има значение за тяхната изява и протичане както и че поради това са важни личностови стратегии за справяне с тревожността.

9. Анхедонията е един от двата най-важни симптома на синдрома депресия. Съществува хипотеза, че в сравнение с тревожността, анхедонията в по-голяма степен е биологически-детерминиран симптом, което може да означава, че в по-малка степен корелира с преморбидни личностови черти. Именно по тази причина избрахме да проследим динамиката на тези два симптома (тревожност и анхедония) в епизод и в ремисия, както и тяхната евентуална връзка с личностови черти, като по този начин се опитваме да дефинираме границите на личността и на разстройството.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Приложихме следния методичен подход:

1. Клиничен метод : клинично изследване, което включваше:

1.1. Събиране на пълни анамнестични сведения от пациентите, при възможност и/или от близки и наличната медицинска документация за основното заболяване и съпътстващите заболявания, с акцент върху придружаваща психиатрична анамнеза.

1.2. Снемане на цялостен психичен статус, с акцент върху афективната сфера (SCID-CT version).

1.3. Оценъчни скали:

1.3.1. Клинико-оценъчни:

1.3.1.1. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17; Hamilton, 1960) – за оценка на тежестта на депресивно разстройство по критериите на МКБ10.

1.3.1.2. IDS-C 30 Скала за оценка на депресивната симптоматика

1.3.1.3. Скала за оценка на тревожността-HDRS 17-AS score

1.3.1.4. Скала за оценка на стресогенни житейски събития за последните 12 месеца

1.3.2. Самооценъчни:

1.3.2.1. SF-15 – за оценка на социално функциониране.

1.3.2.2. NEO-PIP-120 твърдения, личностов въпросник за определяне на структурата на личността

2. Анкетен метод: индивидуална анкета, разработена специално за целите на протокола, включваща социодемографски показатели.

▪ структуриран въпросник за демографски данни - пол, възраст, образование, семейно положение

▪ структуриран въпросник за динамиката на психичното разстройство - начало, брой епизоди, тежест на епизодите, начало на настоящия епизод, лечение към момента на включването в проследяването.

▪ структуриран въпросник за идентифициране на медицинска коморбидност

3. Статистически методи: материалът е обработен статистически с компютърна програма SPSS v. 19.0. Използвали сме групирано, в зависимост от нуждите на изследването, следните анализи:

3.1. Дескриптивна(описателна) статистика

3.2. T - тест, за сравнение на средните при две различни условия на зависимата променлива.

3.3. Корелационен анализ – за изследване на връзките между изследваните величини.

3.4. Линеен регресионен анализ – за изследване на зависимостта между променливите.

3.5. Cronbach's Alpha - изчисляване на коефициент за вътрешна консистентност на скалите.

КОНТИНГЕНТ И СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Контингент на нашето изследване са 85 пациенти с ГДЕ, мъже /35%/ и жени /65%/, със средна възраст 43г. Обхванати са амбулаторни пациенти от района на Североизточна България, насочени от наблюдаващите ги психиатри, както и стационарни пациенти от психиатричните клиники на УМБАЛ „Св.Марина“ за периода 2012-2013 г., отговарящи на определени от протокола критерии, запознати предварително с целите, задачите и методите на изследването и предоставили писмено съгласие за участие.

1. Включващи критерии:

1.1. Уточнена диагноза ГДЕ към момента на включване в проследяването според критериите на МКБ-10 и DSM-IV TR

1.2. Уточнена диагноза РДР или БАР, съгласно критериите на МКБ 10 и DSM-IV TR, потвърдена чрез SCID. Пациентите с коморбидни разстройства по Axis I, не са включени в проследяването.

1.3. Давност на заболяването минимум 3 години и най-малко 3 предхождащи епизода.

1.4. Възраст от 18г. до 70г. включително, с възможност за разбиране на смисъла на проучването и предоставено лично съгласие за участие чрез подписването на информирано съгласие.

1.5 Пациенти с добър къмплайанс по анамнестични данни.

2. Изключващи критерии:

2.1. Невъзможност да използва тестовите методики и самооценъчни скали поради ниско ниво на владеене на Български език.

2.2. Умствена изостаналост.

2.3. Придружаващи психични заболявания, извън рамките на РДР и БАР депресия.

ПРОЦЕДУРИ ПО ДИЗАЙНА НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО

Проведени са трикратни изследвания на пациентите-на ден 0, ден 90, ден 180.

Ден 0 -

- Структуриран въпросник за демографски данни-пол, възраст, образование, семейно положение

- Структуриран въпросник за динамиката на психичното разстройство-начало, брой епизоди, тежест на епизодите, начало на настоящия епизод, лечение към момента на включването в проследяването.

- Полу-структуриран диагностичен въпросник (SCID-CT version)

- Скали, използвани за оценка на депресивната симптоматика – HDRS-17, IDS-C30, HDRS 17-AS score.

- Личностен въпросник за самостоятелно попълване, съдържащ 120 твърдения-NEO-PIP

- Скала за оценка на социално функциониране SF-15

- Въпросник за оценка на стресогенни жизнени събития

- Въпросник за оценка на механизми за справяне.

Ден 90 -

- Скали, използвани за оценка на депресивната симптоматика – HDRS-17, IDS-C30, HDRS 17-AS score

- Скала за оценка на социално функциониране SF-15

- Лечение на афективното разстройство към момента, придържане към лечението.

Ден 180 -

- Скали, използвани за оценка на депресивната симптоматика – HDRS-17, IDS-C30, HDRS 17-AS score

- Скала за оценка на социално функциониране SF-15

- Лечение на афективното разстройство към момента, придържане към лечението.

РЕЗУЛТАТИ, АНАЛИЗИ И ИЗВОДИ



Фигура 1

На фигура 1 е представено разпределението по възраст на пациентите с рекурентна депресия, които са включени в проследяването. Броят на пациентите е 42, което е достатъчно, за да се проведе статистическа обработка на данните. Средната възраст на пациентите е 45,93 години, което отговаря на по-късното начало на рекурентното депресивно разстройство.

Ако разгледаме разпределението по възрастови групи в извадката се вижда, че са обхванати пациенти от възрастта между 25 и 70 години. Прави впечатление сравнително малкият брой пациенти в двата края на изследваната група. Причините за това са две.

1. Рекурентното депресивно разстройство започва най-често във възрастта след 30 години. По-ранното начало е белег за биполярност, който се потвърждава от редица изследвания по темата.

2. В късна възраст рекурентното депресивно разстройство променя „клиничната си картина“, като се проявява с много повече соматични симптоми, позатегнат ход на протичане и съществуват редица ограничения в лечението на пациентите, поради по-високата соматична коморбидност в тази възраст. В повечето подобни на нашето изследване проучвания по темата не са включени пациенти в напреднала възраст, именно поради горепосочените причини. Това е и нашето основание да проследим пациенти във възрастта между 25 и 70 години.

От фигурата също се вижда, че пациентите са сравнително равномерно разпределени по възрастови групи.

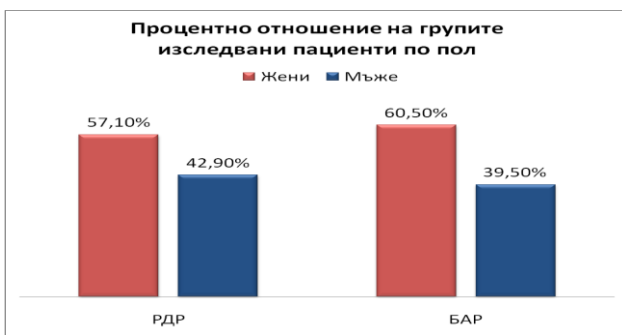


Фигура 2

На фигура 2 е представено възрастовото разпределение на пациентите с Биполярно афективно разстройство, включени в настоящото изследване.

От графиката е видно, че пациентите са сравнително равномерно разпределени във възрастовата група, която обхваща пациенти между 18 и 65 години. Средната възраст на включените пациенти 44,3 години, която е много близка на средната възраст на пациентите с РДР, която е 46 години. Това позволява двете групи да бъдат сравнявани помежду си, въпреки различията в динамиката на разстройствата (по-ранно начало на биполярното разстройство, повече епизоди в хода на разстройството, повече време до поставяне на коректна диагноза.)

В нашето проследяване си поставихме за цел да изучим влиянието на различни фактори, като семейно положение, соматична коморбидност, стресогенни житейски събития, стратегии за справяне и т.н., които са възрастово обусловени до голяма степен. Именно заради това, почти еднаквата средна възраст на двете групи пациенти е от особено значение.



Фигура 3

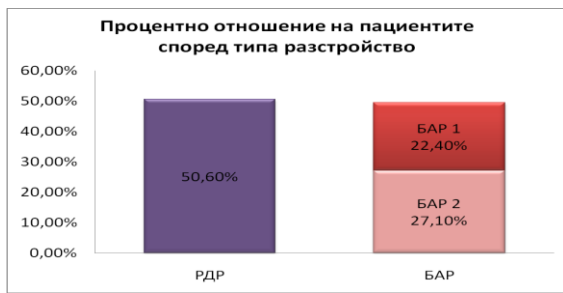
На фигура 3 е представено разпределението по пол на пациентите, включени в проследяването.

Видно е, че и в групата с рекурентна депресия, и в групата с биполярна депресия са включени почти еднакъв брой мъже и жени, като това съотношение 3:2, в полза на жените. За това има две основания:

1. Целта на изследването е да се сравнят две групи пациенти. Колкото по-близки са двете групи пациенти, толкова по-достоверни данни ще бъдат получени.

2. Според епидемиологичните проучвания, рекурентното депресивно разстройство засяга много по-често жени, отколкото мъже, като това съотношение е различно, но според повечето данни е 2:1 до 3:1, докато биполярното разстройство засяга двата пола почти в еднаква степен. Според по-детайлните изследвания обаче, депресиите при БАР са много по-чести при жени, отколкото при мъже, като това съотношение е почти еднакво с пациентите с рекурентна депресия. Биполярното разстройство при мъже много по-често се манифестира с манийни епизоди, които са много по-чести и в лонгитудиналната динамика на разстройството.

В нашето проучване се изследва динамиката на депресивните епизоди и симптоми в хода на биполярното и рекурентно депресивно разстройство, а и в двете нозологични единици депресиите са по-чести при женския пол.



Фигура 4

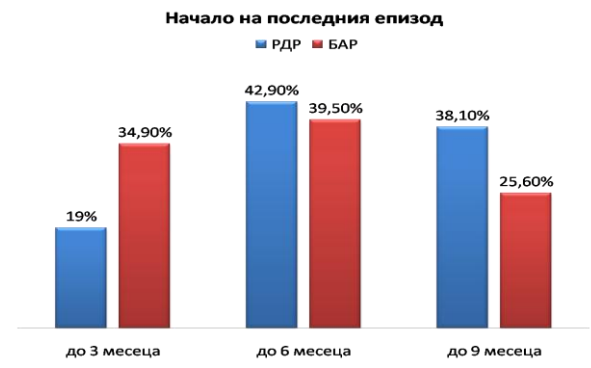
На горната фигура е показано разпределението на пациентите в проучването по диагнози. За целите на диагностичното дефиниране на пациентите сме използвали и двете класификации- МКБ 10 и DSM IV-TR, защото единствено в американската класификация биполярното разстройство се дефинира като различни типове, но те се различават помежду си не по депресивните епизоди, а по манийните и смесените, които не са обект на интерес в настоящото изследване.

За коректното диагностично уточняване на пациентите освен наличната медицинска документация, е провеждано и диагностично интервю SCID-CT, както и са събирани изчерпателни анамнестични данни от пациентите и от техните близки. Пациенти, за които е съществувало съмнение или са открити противоречия, касаещи валидността на поставената диагноза, не са включвани в проследяването.

Средната възраст на пациентите, включени в проследяването е друг аргумент във валидността на уточнената диагноза. По епидемиологични данни средното закъснение за поставяне на диагноза БАР при пациенти, които първоначално са били диагностицирани като пациенти с рекурентна депресия е 8-10 години. Повечето от обхванатите пациенти са с дългогодишна давност на афективното разстройство, което

дава възможност да се съберат достатъчно данни за предходните епизоди на заболяването.

От горната графика е видно, че пациентите в двете групи - с РДР и с БАР са еднакво разпределени - 42 пациента са с диагноза рекурентна депресия, потвърдена от всички възможни източници, и 43 са пациентите с биполарно афективно разстройство. Това еднакво разпределение в двете групи, позволява те да бъдат сравнявани помежду си и да бъде получена достоверна статистическа информация.



Фигура 5

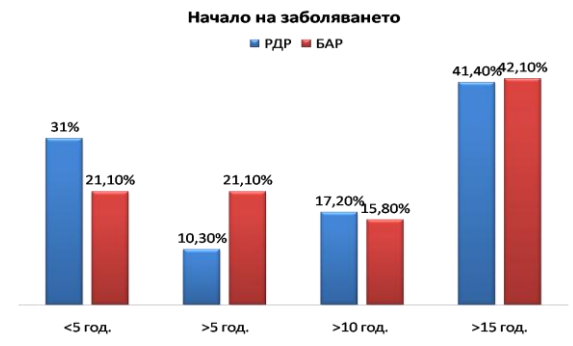
От горната фигура е видно, че в проучването са включени пациенти, при които настоящият епизод на депресия с различна давност. Данните, представени на графиката са получени на базата на интервюто с пациентите, и тяхната лична преценка за началото на епизода. Според литературни данни по въпроса, представени в литературния обзор, пациентите определят началото на епизода със закъснение от няколко седмици, защото не отчитат продромите на депресивния епизод, които са най-често свързани с промени в съня. От друга страна обаче, пациентите с дългогодишна давност на разстройството са в състояние да „уловят“ и най-леките продромални белези. В литературата, разглеждаща продължителността на афективните епизоди няма еднозначно мнение по въпроса, като се цитират различни данни - между 12 и 30 седмици. Този факт се обяснява с различните методики, които са използвани в различните проучвания, както и с естествената динамика и на епизода-продроми, синдром, резидуални подпорогови или надпорогови симптоми, така и с тенденцията в прогресията на разстройството да се скъсява продължителността на депресивните епизоди, като за съжаление се скъсяват и ремисиите.

В изследването не са включвани пациенти, които имат диагноза „двойна депресия“-дистимия и рекурентна депресия, както и анамнестични данни за резистентна депресия.

От фигурата е видно, че при по-голямата част от пациентите епизода е започнал преди повече от 3 месеца, което е свързано с две причини:

1. Пациентите рядко търсят помощ от специалист в самото начало на епизода.

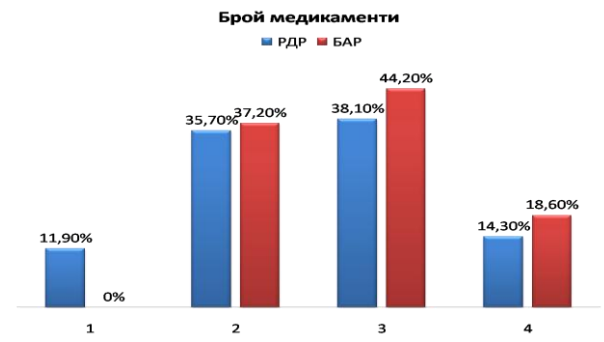
2. Целта на настоящото проучване е да изследва динамиката на резидуалните подпрагови и надпрагови симптоми, като заложената продължителност на проследяването е 6 месеца. Този срок е определен на базата на препоръките на ACNP Task Force , които дефинират ремисията като етап, траещ от 3 седмици до 4-6 месеца. Включването в проучването на пациенти, при които депресивния епизод е започнал преди повече от 3-месеца, дава възможност тези пациенти да бъдат проследявани по-дълго в ремисия.



Фигура 6

На фигура 6 са представени събраните данни, свързани с началото на афективното разстройство. Информацията е базирана не само на наличната медицинска документация, но и на интервютата с пациентите. Събирането на данни, касаещи толкова дълъг период назад е трудна задача. Данните, разбира се, са приблизителни поради затрудненията на много пациенти да възстановят от паметта си събития от преди 10, 15 или 25 години, както и от липсата на систематизирана медицинска информация или регистър на пациентите в България.

Това, което можем да видим е, че при повечето пациенти има дългогодишна давност на афективното разстройство. В групата с рекурентни депресии има сравнително повече пациенти(31%), които имат начало на заболяването преди по-малко от 5 години. Това се обяснява с факта, че РДР по принцип започва в по-късна възраст, обикновено след 30-35 години.



Фигура 7

На горната фигура са представени обобщените данни от броя на използваните медикаменти при пациентите, включени в проучването.

Фармакотерапията на афективните разстройства е огромна тема, която представлява интерес за фармацевтичните компании, здравните фондове, пациентските организации и т.н. В изследване на различни терапевтични стратегии се инвестират много средства, като се залага на различни дизайни, статистически анализи и стриктен подбор на групи пациенти. За съжаление обаче, различните фармакологични средства и терапевтични стратегии не могат да обяснят напълно сложната динамика на афективните разстройства и това се доказва в почти всички подобни проучвания.

Целта на нашето проследяване е да се опита да идентифицира факторите извън използваните медикаменти, които влияят на динамиката и изхода на депресивните епизоди при двете групи пациенти. Именно по тази причина, ние не се фокусираме върху фармакотерапията на пациентите.

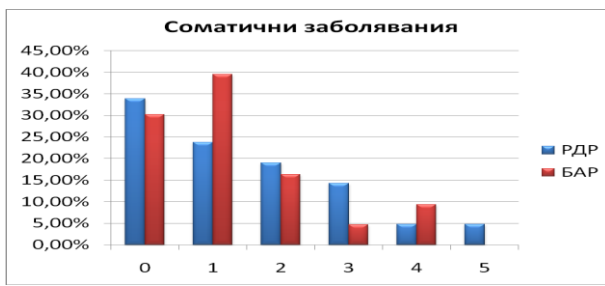
Това изследване е натуралистично-т.е. максимално близо до ежедневната практика. Ние изхождахме от идеята, че всеки терапевт, започвайки или променяйки лечението на пациентите, търси един резултат, и този резултат е пълно функционално възстановяване. Единственото, на което държахме в селекцията на пациентите беше, те да се придържат към назначеното лечение и да не променят самоволно започнатото лечение, за което бяха интервюирани на ден 90 и ден 180 от проследяването.

На графика 7 се вижда, че по-голямата част от пациентите са лекувани с комбинация от медикаменти. Само 11 % от пациентите от групата с рекурентна депресия са на монотерапия, и нито един пациент от групата с биполарно разстройство. Фактът, че по-голямата част от пациентите са на комбинация от 2 или 3 медикамента се подкрепя от всички съвременни ръководства за лечение на афективни разстройства. Допълнително уточнение, което трябва да бъде направено е, че в данните на графиката не са включени използваните бензодиазепини. За това съществуват няколко аргумента:

1. Съвременните ръководства препоръчват приложението на бензодиазепини да е ограничено до 2-3 седмици. В практиката това рядко се случва и по тази причина пациентите често прикриват системната употреба на бензодиазепини.

2. Бензодиазепините често се приемат при нужда-например при изразена тревожност, или като сънотворни, но не всяка вечер.

3. Бензодиазепините са симптоматично лечение при тревожност и безсъние и именно заради това не са отчетени като медикаменти, които „лекуват“ симптомите на депресия.

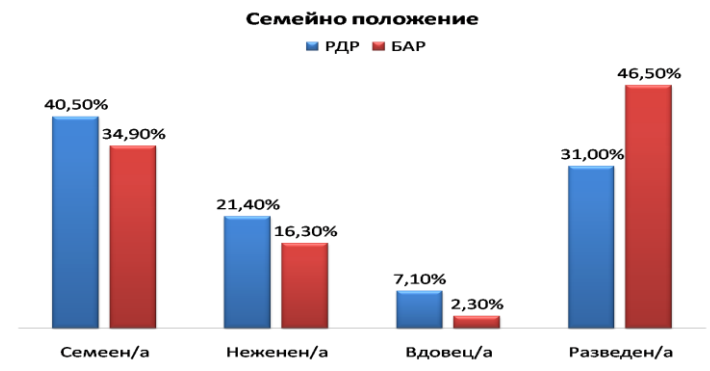


Фигура 8

На фигура 8 са представени данните, свързани с регистрираните соматични заболявания при проследяваните пациенти. Данните са получени от интервюта с пациентите и от налична обективна медицинска документация (здравни картони, рецептурни книжки, амбулаторни листи от други прегледи, решения от ТЕЛК). Целта на събраната информация е да се установи евентуална връзка между съществуващата медицинска коморбидност и резидуалните подпрагови и надпрагови симптоми.

От графиката става ясно, че по-голямата част (около 30%) от пациентите се определят като соматично здрави, или имат 1-2 соматични заболявания (около 40-45%). Този резултат се обяснява със средната възраст на пациентите, включени в проучването, която е около 45 години.

Най-честите соматични заболявания на проследяваните пациенти са свързани със сърдечно-съдовата и ендокринната системи. На второ място са заболявания на опорно-двигателния апарат и стомашно-чревния тракт, следвани от неврологични и пикочо-полови проблеми.



Фигура 9

На горната фигура са представени данните, свързани със семейното положение на пациентите, включени в изследването, към момента на започване на 6-месечния период на проучването.

Целта на събирането на този тип данни е да се открие евентуална връзка между семейното положение на пациентите и резидуалните симптоми на депресия. Такава връзка, макар и слаба е отчетена от някои проучвания по темата.

Резултатите, свързани със семейното положение на проследяваните пациенти са сходни с резултатите от големите проучвания по темата, които също доказват значимо по-висок процент разведени в групата на биполарните пациенти (31% при РДР и 46% в групата с БАР), като този резултат се потвърждава и от данните, свързани със „семейните“ към момента на включването им в проучването (40,5% при РДР и 35% при БАР). В групата на семейните са включени и пациентите, които нямат сключен брак, но живеят, и се самоопределят като живеещи на семейни начала с партньор.

Към категорията „неженен“ са включени пациентите, които никога не са сключвали брак с партньор, и които към момента се самоопределят като „необвързани“. В тази група отново се отчита по-голям процент пациенти с биполарно афективно разстройство, което се потвърждава и от редица други проучвания.



Фигура 10

На фигура 10 са представени резултатите по отношение на броя стратегии за справяне със стресови ситуации, които се отчитат чрез прилагането на въпросника COPPE, който за целите на настоящото изследване е модифициран така, че да бъде съкратен, като бъдат запазени основните 15 различни стратегии от оригиналния въпросник и е дадена възможност на пациентите да добавят свободен текст, свързан с дейности, които те преценяват като „стратегии за справяне“ и които не фигурират в изредените.

Резултатите от попълването на самооценъчния въпросник сочат, че пациентите с рекурентно и с биполарно разстройство „разполагат“ със сравнително ограничен набор от стратегии за справяне, който е в диапазона 1-4 стратегии. Значимо по-малко пациенти, и то принадлежащи на рекурентната депресия, отчитат над 5 стратегии за справяне.

Общият брой на стратегиите за справяне е само едната страна на оценката на адаптивността на личността към стрес. По-важният анализ на резултатите, свързани с реакцията на стрес на индивида е доколко разполага с проблем-центрирани

стратегии, и доколко разчита на емоционално-фокусирани стратегии за справяне. Тези резултати са представени на следващата фигура.



Фигура 11

На горната фигура са показани резултатите по отношение на проблем-центрираните стратегии за справяне на двете изследвани групи пациенти.

От фигурата е видно, че пациентите с биполарно афективно разстройство разполагат с повече проблем-фокусирани стратегии за справяне, докато пациентите с рекурентна депресия използват повече емоционално-центрирани стратегии за справяне. Повече от 50% от биполарните пациенти имат на разположение поне 2 проблем-фокусирани стратегии за справяне, за разлика от рекурентните пациенти, при които този процент е около 25%.

Подобни резултати са получени и при други проучвания по темата, цитирани в литературния обзор. Много са хипотезите, с които изследователите се опитват да обяснят тези резултати. Търсят се различни връзки между преморбидните личностови особености, афективните епизоди и стратегиите за справяне със стрес. Търсенето на подобни връзки и зависимости е цел и на настоящото проучване, но тя ще бъде обсъждана по-нататък в резултатите.

Стресогенни жизнени събития при пациенти с рекурентно депресивно разстройство



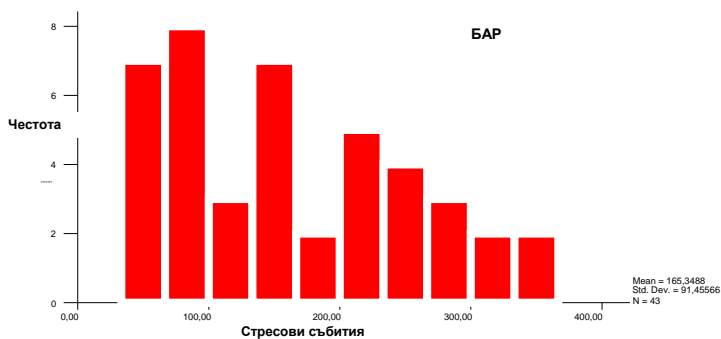
Фигура 12

На фигурата са представени резултатите по отношение на стресогенните житейски събития при пациентите с рекурентно депресивно разстройство, на базата на въпросник, който оценява стресовите събития за 12 месеца преди включването им в проследяването. За всеки пациент в проучването, сумата от всички събития за последната 1 година е посочена като индивидуален резултат. На графиката е показана честотата на стресогенни събития при пациентите с униполярна депресия, като разделянето на пациентите е на базата на попадането им в различни интервали според индивидуалната им оценка. Позволихме си да изчисляваме стресогенния индекс при пациентите въпреки, че скалата не е валидизирана за българска популация

Средната стойност на „стресогенния индекс“ при групата с РДР е 170 т. Средното стандартно отклонение е 100 т, което означава, че пациентите са оценили индивидуалните си нива на стрес в много различни граници. Според редица изследвания, предствени в литературния обзор, епизодите на рекурентна депресия са свързани с провокиращи стресови събития, а наличието на повишени нива на стрес преди епизода е предиктор за по-бавно постигане на ремисия и повече резидуални симптоми в ремисия.

Търсенето на такава връзка- между стресогенните събития преди епизод и резидуалните симптоми в ремисия ще бъде направена чрез друг тип обработка на данните и ще бъде представена и обсъждана по-нататък в изложението.

Стресогенни жизнени събития при пациенти с биполярно афективно разстройство



Фигура 13

По литературни данни, представени в обзора, при пациентите с биполярно афективно разстройство се откриват повишени нива на стрес, в сравнение със здрави. Противоречиви са данните при сравнение на нивата на стрес между пациентите с рекурентна и биполярна депресия. В някои проучвания се посочват сходни резултати при двете групи пациенти, при други се отчитат по-значими нива на стрес при биполярните пациенти.

От фигурата е видно, че средната стойност при биполярни пациенти е 165 т,

който е сравним със стреса, отчетен при униполярна депресия (170 т.). Стандартното отклонение в разглежданата група е 92 т., което е съизмеримо с резултата на групата с рекурентна депресия.

В обобщение на данните от двете фигури можем да кажем, че не са отчетени сигнификантни различия в нивата на стрес между двете сравнявани групи.

Липсват актуални данни за нивата на стрес при здрави в България за периода 2012/2013 г., което не позволява да бъдат правени заключения и сравнения между нивата на стрес в общата популация и при изследваните пациенти с афективни разстройства.

Търсенето на връзка между стресогенните събития и резидуалните симптоми в ремисия ще бъдат представени по-нататък в анализите.

ДИНАМИКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ В СРАВНИТЕЛЕН ПЛАН

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните величини между ден 1 и ден 90 при РДР

За оценка на тежестта на депресията на пациентите се използват две скали- HDRS17 и IDS-C30. Повечето проучвания по темата използват именно HDRS17, и много по-рядко MADRS. Скала IDS-C30 допринася за по-пълната оценка на депресивните симптоми, защото включва симптоми, които не фигурират в другите скали, а от своя страна се срещат относително по-често при пациенти с биполарна депресия, като хиперсомния и хиперфагия.

Използването на HDRS 17 позволява да се анализира степента на тревожност при пациентите, която не произтича от коморбидно тревожно разстройство (такива пациенти не са включвани в проучването), а е в рамките на тревожни симптоми в депресивния епизод на афективното разстройство. Тази оценка се прави на базата на сбор от 5-те айтема от скалата, които са свързани с проявите на психична и соматична тревожност при пациентите, които в таблиците и графиките са показани и като част от общия сбор по HDRS, и като отделна стойност AS score.

В таблиците и в графиките фигурира и отделна стойност ,касаеща анхедонията, която е получена от айтема анхедония от HDRS скалата за депресия. Подборът на този айтем, който е отделно разглеждан не е случаен и това е представено в методологията на проучването.

Според DSM-IV и МКБ-10 диагнозата депресия се поставя при наличието на най-малко един от двата задължителни симптома-анхедония и/или дистимия. Дистимията е симптом, който е двойно-обусловен, т.е. съществува под някаква форма и при хора без диагноза депресивен епизод. Анхедонията обаче е симптом, чийто нормалпсихологични аналози са по-проблематични, т.е. той е по-скоро функция на съществуващия болестен процес. Тези аргументи ни накарата да изберем анхедонията като своеобразен „биологичен“ маркер за патологичните процеси, който да разграничи биологията на афективно разстройство от другите фактори, които го моделират.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните величини между ден 1 и ден 90 при РДР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	1 ден	26,1515	5,32166	10,821	,000
	90 ден	14,0909	4,21577		
HAM-1-AS/0	1 ден	12,3333	2,86865	9,739	,000
	90 ден	6,4242	3,11278		
ANHEDONIA	1 ден	3,0000	,61237	10,527	,000
	90 ден	1,0303	,88335		
SF/0	1 ден	25,4545	7,08471	-8,324	,000
	90 ден	49,6667	14,76412		
IDS-1/0	1 ден	49,1212	9,46295	11,416	,000
	90 ден	24,4848	8,14371		

Фигура 14

На горната фигура са показани в табличен вид динамиката на симптомите и социалното функциониране на пациентите между ден 1 (включване в проследяването) и ден 90 (3-месец от проследяването) в групата с рекурентно депресивно разстройство.

Видно е, че средната стойност на депресивността при всички пациенти, изчислена от сбора и на HDRS и на IDS отговаря на критериите за умерена към тежка депресия- 26 в началото, оценено по HDRS. На 90-ия ден от проследяването сборът намалява значително (14 т), но все още отговаря на критериите за подпрагова депресия, Това означава, че има пациенти, постигнали пълна ремисия за изтеклите 3 месеца, но има и пациенти, при които епизодът все още не е приключил напълно.

Тревожността, измерена чрез сборът от айтемите по HDRS от 12 в началото, спада до около 6 на 90-ия ден от проследяването.

Анхедонията също търпи сходна промяна, като от средна стойност 3 (измерена от 0 до 4) в началото, спада до около 1 на края на 3-ия месец от проследяването.

Социалното функциониране на пациентите, измерено чрез скалата, подбрана за целите на проучването, също претърпява благоприятна динамика между ден 1 и ден 90. Тази динамика корелира с подобрението на симптомите на депресия.

Всички изследвани параметри показват сигнификантни различия между ден 1 и ден 90, които са означени чрез *t* и *p* за съответните стойности.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните между ден 1 и ден 180 при РДР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	1 ден	27,4545	5,64613	7,053	,000
	180 ден	13,3636	6,44793		
HAM-1-AS/0	1 ден	12,9091	3,03800	6,723	,000
	180 ден	5,7273	3,70562		
ANHEDONIA	1 ден	3,1364	,63960	5,626	,000
	180 ден	1,0455	1,43019		
SF/0	1 ден	24,5000	7,19623	-5,172	,000
	180 ден	45,5909	16,58645		
IDS-1/0	1 ден	51,6364	9,36836	7,325	,000
	180 ден	23,4091	13,70318		

Фигура 15

На фигура 15 са показани резултатите по отношение на същите параметри, но сравнението е между ден 1 и ден 180 (край на проследяването) за пациентите с рекурентна депресия.

Средната стойност по скалите за депресивност (HDRS и IDS) остава значимо понижена на 6-ия месец от проследяването, като дори намалява, но не сигнификантно спрямо 3-ия месец.

Същата динамика се установява и за тревожно-соматизационния сбор и анхедонията.

Социалното функциониране на пациентите се повишава значимо, сравнено с

началото на проследяването, но намалява с 6 точки, сравнено с 3-ия месец от проследяването. На базата само на тези резултати е трдно да се правят анализи на какво може да се дължи промяната във функционирането на пациентите.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните между ден 90 и ден 180 при РДР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	90 ден	14,1364	4,61153	,634	,533
	180 ден	13,3636	6,44793		
HAM-1-AS/0	90 ден	6,6364	3,53951	1,033	,313
	180 ден	5,7273	3,70562		
ANHEDONIA	90 ден	1,0000	,97590	-,134	,894
	180 ден	1,0455	1,43019		
SF/0	90 ден	49,2727	14,95448	1,500	,148
	180 ден	45,5909	16,58645		
IDS-1/0	90 ден	25,2273	9,23210	,651	,522
	180 ден	23,4091	13,70318		

Фигура 16

На фигурата са преставени динамиката на изследваните параметри между 3-ия и 6-ия месец на проследяването.

Прави впечатление минималната динамика по отношение на депресивността, тревожността и анхедонията, които незначително се променят.

Промяната по отношение на социалното функциониране на пациентите също е статистически незначителна (виж p , t). Вероятното обяснение за този резултат е, че за оценка на социалното функциониране се използва самооценъчна скала, а не скала, базирана на интервю, провеждано от опитен и безпристрастен клиницист. Средното отклонение по изследвания параметър се увеличава, което говори за „разслояване“ на оценката на пациентите, спрямо предходното измерване.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните между 1 ден и 90 ден при БАР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	1 ден	32,4054	7,51095	12,073	,000
	90 ден	11,9189	5,56466		
HAM-1-AS/0	1 ден	14,4595	3,41235	12,547	,000
	90 ден	3,5405	3,74607		
ANHEDONIA	1 ден	3,3243	,66892	19,224	,000
	90 ден	,4865	,60652		
SF/0	1 ден	24,4167	6,92975	-13,353	,000
	90 ден	57,9722	14,83333		
IDS-1/0	1 ден	59,6944	14,32444	12,302	,000
	90 ден	22,1111	9,14573		

Фигура 17

На фигура 17 са показани резултатите на изследваните параметри в динамика, като тази динамика е между ден 1 и ден 90 (3-ти месец) от проследяването. Резултатите се отнасят за групата пациенти с биполарно афективно разстройство.

На ден 1 от проследяването, пациентите с биполарно разстройство като среден скор за депресивитет, отговарят на критериите за тежка депресия (32 т.). Динамиката между 1 и 90-ти ден показва сигнификантно намаление на резултата, като на 90-ия ден той спада до 12 точки по HDRS.

От резултатите и по отношение на анхедонията и на тревожността се вижда, че намалението се дължи на общо подобрене в симптомите на депресия.

Значимо се увеличава социалното функциониране на пациентите, оценено чрез самооценъчния въпросник за социално функциониране.

Всички описани промени са статистически значими, като указват подобрене на депресивните симптоми при пациентите с БАР.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните между ден 1 и ден 180 при БАР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	1 ден	32,1739	7,89506	7,022	,000
	180 ден	11,2174	8,74880		
HAM-1-AS/0	1 ден	14,5455	3,11261	11,032	,000
	180 ден	2,3636	4,01836		
ANHEDONIA	1 ден	3,4091	,66613	8,090	,000
	180 ден	,7273	1,20245		
SF/0	1 ден	23,2727	4,43129	-6,416	,000
	180 ден	56,8636	24,17455		
IDS-1/0	1 ден	59,8636	13,16668	8,027	,000
	180 ден	19,5455	15,66229		

Фигура 18

На фигура 18 са показани промените в общите сборове на депресията между ден 1 и ден 180 (6-ти месец) от проследяването, както и динамиката на тревожността, анхедонията и социалното функциониране на пациентите.

Като анализ на резултатите можем да кажем, че на 6-ия месец депресията като средна стойност се задържа в диапазона на подпрагова депресия, но средното отклонение на сбора показва значително по-високи стойности, което говори за значително разслоение на индивидуалните резултати.

Тенденцията се запазва и по отношение на тревожните симптоми и по отношение на анхедонията, като това би могло да бъде интерпретирано като цялостно подобрене в симптомите на депресия.

Значимо се подобрява социалното функциониране на пациентите с биполарна депресия между началото и 6-ия месец от проследяването.

За да бъдат направени заключения относно вероятните обяснения на изследваните параметри, се нуждаем от друг тип анализи и допълнителни данни, които ще бъдат представени по-нататък.

Описателни статистики и резултати от сравнението на средните между ден 90 и ден 180 при БАР

Параметри	Период	Mean	SD	t	p
HAM-D 1/0	90 ден	12,8889	6,05746	,239	,814
	180 ден	12,2778	9,57205		
HAM-1-AS/0	90 ден	4,7059	4,28318	1,685	,111
	180 ден	2,8824	4,41422		
ANHEDONIA	90 ден	,6471	,60634	-,720	,482
	180 ден	,8824	1,31731		
SF/0	90 ден	53,6875	16,95374	,084	,934
	180 ден	53,0625	27,37997		
IDS-1/0	90 ден	23,3750	9,18604	,295	,772
	180 ден	22,1250	17,56464		

Фигура 19

На фигурата е показана динамиката на изследваните симптоми при биполарни пациенти между 3-ия и 6-ия месец от проследяването.

На пръв поглед в общия сбор на депресията по HDRS няма динамика. Ако се анализира средното отклонение по същия параметър, прави впечатление, че то се променя значително на 180-ия ден, което може да бъде тълкувано като загуба на хомогенност по отношение на резултатите, т.е, някои пациенти се подобряват и влизат в ремисия, докато други се влошават. Какво точно се случва не може да бъде анализирано чрез резултатите, представени до тук.

По отношение на тревожните симптоми се наблюдава тенденция към още по-значимо намаление на 6-ия месец.

Анхедонията също се променя между 90-ти и 180-ти ден, като на 6-ия месец нараства (от 0,6 до 0,8), като при последното оценяване е с високо стандартно отклонение, което потвърждава резултатите по отношение на общия сбор на депресията.

Параметърът, отразяващ социалното функциониране на пациентите на пръв поглед изглежда непроменен между 2-то и 3-то изследване, но отчитайки стандартното отклонение на 6-ия месец отново се потвърждава идеята, че пациентите с БАР не се запазват като относително хомогенна група в края на изследването, а при тях възникват големи вътрегрупови различия.

МЕЖДУГРУПОВИ СРАВНЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДИНАМИКАТА НА ДЕПРЕСИВНИТЕ СИМПТОМИ И ОТРАЖЕНИЕТО ИМ ВЪРХУ СОЦИАЛНОТО ФУНКЦИОНИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ.

От анализа на представените до тук данни можем да направим няколко извода по отношение на пациентите с рекурентна депресия:

1. Депресията, измерена чрез двете скали (HDRS и IDS) се подобрява значимо и на 3-ия и на 6-ия месец от проследяването. Същото се отнася и за психичната и соматична тревожност, както и за симптома анхедония, който потвърждава „излизането“ на пациентите от депресивния епизод.

2. Социалното функциониране на пациентите се подобрява значимо на 3-ия месец. На 6-ия месец резултатът се влошава, но не сигнификантно, което може да бъде обяснено с значително по-високото стандартно отклонение на параметъра на 180-ия ден, което е белег за разслояване на резултатите в групата.

Изводи по отношение на пациентите с БАР- депресия:

1. Общогруповият резултат по скалите за депресивитет при пациентите с БАР отговаря на тежка депресия в началото на изследването. Това се потвърждава и от другите изследвани параметри, както и ниският резултат по скалата за социално функциониране.

2. На 3-ия и 6-ия месец от проследяването се отчита значимо подобрение в тежестта на депресията, измерено чрез средните стойности на всички параметри. Анхедонията и тревожността намаляват също значимо, но на 6-ия месец се наблюдава тенденция за допълнително подобрение в симптомите на тревожност, докато при симптома анхедония се отчита известно влошаване на резултата.

3. Социалното функциониране се подобрява значимо между началото на проследяването и следващите 2 изследвания. На 6-ия месец се отчита голямо средно отклонение в параметъра социално функциониране, което може да бъде интерпретирано като вътрегрупово разслояване.

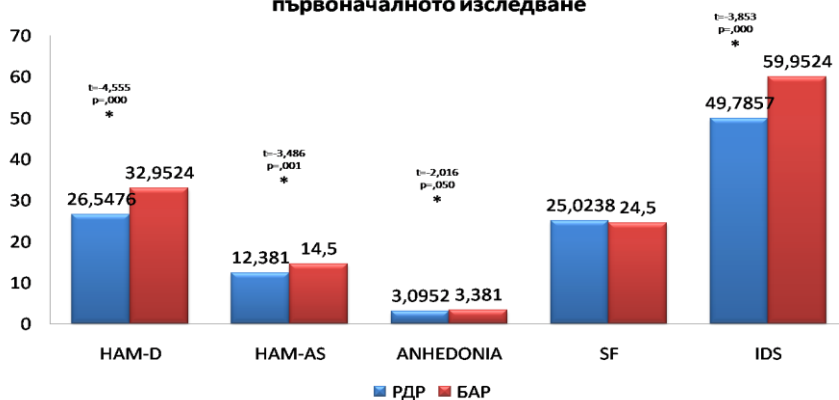
От направените изводи произлизат закономерно няколко въпроса. Търсенето на отговорите им е залегнало и в целите на изследването.

1. Има ли разлика в динамиката на изследваните параметри между двете групи пациенти?

2. Ако съществуват разлики между пациентите с РДР и БАР, на какво се дължат тези разлики?

За да получим отговори на тези въпроси, бяха направени допълнителни анализи, които са представени по-надолу в текста.

Значими различия при сравнение между РДР и БАР при първоначалното изследване



Фигура 20

На фигура 20 са представени данните по отношение на общия депресивен резултат по HDRS и IDS, резултатът по отношение на айтема анхедония, сборът от айтемите, които дефинират психична и соматична тревожност по скалата HDRS, и резултатът, касаещ социалното функциониране на пациентите с рекурентна и биполярна депресия в сравнителен план.

По отношение на общия резултат за тежестта на депресията на изходно ниво можем да заключим, че пациентите с БАР депресия са със значимо по-висока тежест на симптомите (33 точки), спрямо пациентите с рекурентна депресия, при които общия сбор е 27 точки. Пациентите и в двете групи са сравнително равномерно разпределени по отношение на началото на настоящия епизод, така че този резултат не се дължи на фактори, свързани с естествената динамика на рекурентните депресивни епизоди, а е свързан с по-тежките епизоди на депресия при пациентите с БАР. Това е потвърдено и от много други проучвания.

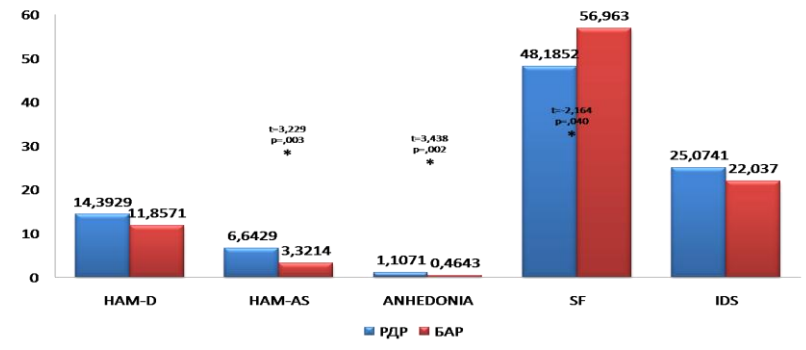
Друг изследван параметър, който описва тежестта на депресията е айтема анхедония, който е значимо по-висок при пациентите с БАР (3,4 т.), спрямо 3 т. при пациентите с рекурентна депресия. Този айтем потвърждава „активния болестен процес“ към момента на включването на пациентите в изследването.

По отношение на сбора от айтеми, които описват тревожните симптоми при пациентите в депресивен епизод (anxiety/somatisation score) по скалата HDRS, е видно, че пациентите с БАР депресия са с много по-високи нива на тревожност, отколкото пациентите с РДР депресия (14,5т спрямо 12,3т), което статистически е значима разлика между групите. В редица проучвания се описват високите нива на тревожност, свързани с биполярно афективно разстройство. Отчита се, че тревожността е по-изразена при БАР2 пациенти, потвърждава се връзката на симптомите в епизод с преморбидната черта невротизъм и се описва ефекта на тревожността като рисков фактор за по-ранен рецидив.

Друг резултат, който предизвиква интерес в горната графика е по скалата за социално функциониране. Видно е, че социалното функциониране и при рекурентна и при биполярна депресия е почти сходно (около 25 т. и при двете групи пациенти). Този близък резултат е изненадващ, защото не корелира със сигнификантно по-тежката депресия при биполярни пациенти. Оказва се, че биполярните пациенти функционират почти еднакво с пациентите с РДР депресия, при които симптомите са значимо по-леки.

Към момента не разполагаме с данни, които могат да обяснят категорично този резултат. Едно възможно обяснение е свързано с повечето стратегии за справяне, с които разполагат биполярните пациенти, както и повечето проблем-фокусирани стратегии при същата група. Друго вероятно обяснение е свързано с някои личностови различия между групите, но и на едното и на другото ще се спрем по-нататък в изложението.

Значими различия между РДР и БАР на 90 ден



Фигура 21

На фигурата са представени резултатите по изследваните параметри в сравнителен план между двете групи пациенти на ден 90.

Както е показано на фигурата, общият скор на депресията значимо намалява и в двете групи пациенти, като става съответно за пациентите с рекурентна депресия 14,3 т, а за групата биполарни пациенти 11,8 т. Няма статистически значима разлика между тежестта на депресията при двете изследвани групи. Това, което прави впечатление е, че от сигнификантно по-тежката изходна депресия при биполарните на ден 1, депресивният резултат намалява и се изравнява с този на рекурентните пациенти. При БАР депресията се установява намаление на резултата от почти 21 точки за 3 месеца, докато същото намаление при РДР пациентите е около 13 т.

Динамиката в айтема анхедония също потвърждава подобрението в симптомите на пациентите, като намалява значимо и в двете групи. Тук обаче възниква интересно сравнение. При рекурентните пациенти средната стойност на анхедонията достига 1,1 т., докато при биполарните пациенти спада много повече, и достига 0,5 т. Разликата между двете групи пациенти е статистически значима.

Ако приемем, че анхедонията е белег на съществуващ активен болен процес, то тогава резултатите при пациентите с БАР депресия могат да бъдат интерпретирани в посока на по-отчетливо подобрение – т.е. епизодите на депресия при тях са много по-тежки, но са много по-кратки и добре очертани, съчетани с по-бързо връщане до преморбидното състояние.

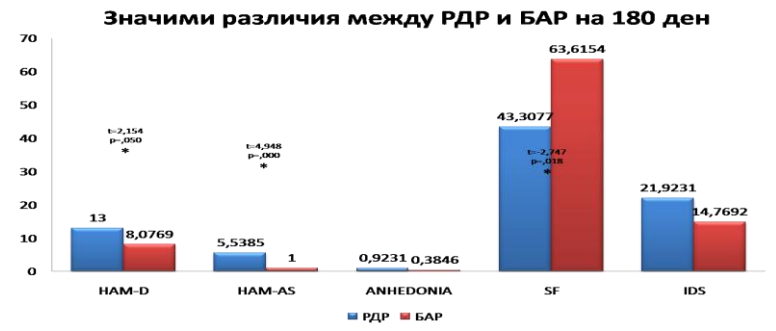
Подобни резултати са установени и при други проучвания по темата, които доказват наличието на повече, по-тежки депресивни епизоди, но по-кратки, с по-бързо постигане на ремисия, отколкото при пациентите с рекурентна депресия.

По отношение на симптомите, свързани с тревожност, също се отчита интересен резултат. На 90-ия ден тревожните симптоми рязко намаляват, като разликата е статистически значима спрямо изходните стойности. Наред с това се отчита сигнификантна разлика между двете групи пациенти. Тревожността при пациентите с рекурентна депресия е редуцирана, но допринася за почти половината от общия депресивен скор на 3-ия месец. При биполарните пациенти от изходно висока тревожност, резултатът спада до 2 пъти по-нисък, отколкото при РДР

пациентите.(6,6 т. при РДР и 3,3 т. при БАР). Това е факт, който също потвърждава идеята за по-кратки и по-очертани епизоди на депресия при БАР.

Друг анализ, който може да бъде направен е, на базата на процента тревожност, отнесен към общия сбор на депресията на 90-и ден. При РДР пациентите тревожните симптоми допринасят за около 50 % от депресията, докато при БАР депресията те отговарят за едва 30% от общия резултат.Каква е причината за това е трудно да бъде отговорено. Едно е ясно, че съществуват фактори, които повлияват и обуславят различната динамика на тревожните симптоми, и тези фактори са вероятно свързани с определени личностни черти и стратегии за справяне.

На фигурата е показан и резултатът по отношение на социалното функциониране на пациентите в двете изследвани групи.Прави впечатление статистически значимо по-доброто функциониране на биполярните пациенти, което не корелира с почти сходния депресивен резултат.В други проучвания по темата се установяват подобни данни. Едно възможно обяснение е свързано с личностни черти, които са различно изявени между проследяваните групи пациенти.



Фигура 22

На фигурата е показана динамиката на изследваните параметри в края на проследяването(ден 180).

Става ясно,че резултатите по отношение тежестта на депресията, тревожните симптоми и анхедонията спадат още повече и в двете групи пациенти. Социалното функциониране се подобрява, като се запазва установеният от предходното изследване резултат, биполярните пациенти да функционират значимо по-добре от пациентите с монополярна депресия.

Тревожността е отчетливо по-висока в групата на рекурентната депресия, докато тя значимо намалява при биполярните пациенти. На базата на резултатите, обсъдени до момента се очертават няколко тенденции:

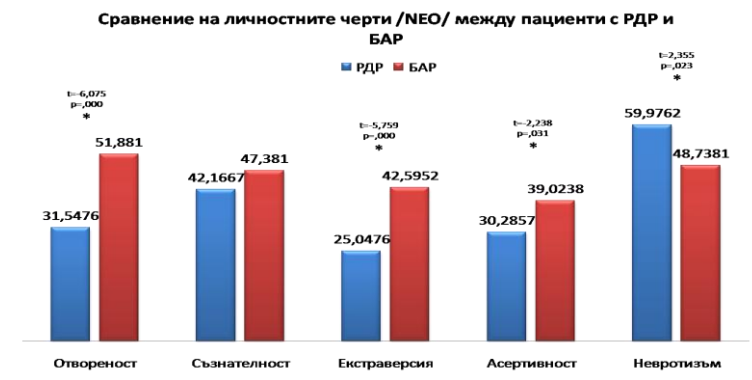
- Депресивните епизоди са сигнификантно по-тежки при биполярна депресия, отколкото при униполярна депресия.
- Депресивните епизоди са много по-кратки, с много по-бърза обратна динамика при биполярните пациенти, отколкото при пациентите с рекурентна депресия.
- Тревожността в рамките на депресивен епизод, когато не се касае за коморбидност с тревожно разстройство, е по-изразена при биполярните пациенти.

Подобно на останалите депресивни симптоми, тревожността претърпява много по-бърза и отчетлива обратна динамика при пациентите с биполарна депресия, като „приносът“ и към общия депресивитет е по-нисък, отколкото при РДР пациентите. При пациентите с униоплярна депресия тревожността остава като резидуален симптом, който персистира в ремисия.

▪ Пациентите с биполарна депресия функционират поне толкова добре, колкото пациентите с рекурентна депресия в епизод, въпреки значимо по-тежката депресия при тази група пациенти. Подобрието в депресивните симптоми се свързва с отчетливо по-добро функциониране. Едно вероятно обяснение на този факт е свързано с повечето стратегии за справяне, с които разполагат биполарните пациенти.

Обясненията на някои от горните изводи се свързват в други проучвания с различия в определени личностни черти. Това е една широко обсъждана хипотеза през последните години, която ще подложим на експериментална проверка.

ЛИЧНОСТНИ ЧЕРТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РДР И БАР



Фигура 23

На фигурата са показани стойностите в петте основни домейна на личността според теорията на Costa&McCrae. Това е мултидимензионален подход, който е използван в почти всички правени до сега проучвания по темата. Всеки от петте домейна отговаря на определена личностова особеност, която е съвкупност от няколко черти (фасети).

Въпреки че изследователите на разстройство на личността обръщат все по-голямо внимание на петфакторния модел [например Costa & Widiger, 2002; Rottman et al., 2009; Samuel & Widiger, 2006], по-малко внимание се отделя на връзката между петфакторния модел, тревожността и нарушенията на настроението. Вместо това теорията и проучванията, изследващи личността/темперамента в рамките на емоционалните разстройства има тенденция да надценяват двуфакторния модел, състоящ се от N и E или тясно свързани конструкции (напр. отрицателен/положителен ефект, поведенческо инхибиране/активиране; Barlow, 2002). Проучванията, разглеждащи такива модели, сериозно подкрепят тезата за увеличени нива на N при

тревожност и разстройства на настроението и понижени нива на Е при депресия, социална тревожност и евентуално агорафобия [Bienvenu et al., 2001, 2004; Brown, 2007; Brown, Chorpita, & Barlow, 1998; Carrera et al., 2006; Rosellini, Lawrence, Meyer, & Brown, 2010; Trull & Sher, 1994; Watson, Clark, & Carey, 1988].

По-рядко се изследват тревожността и разстройствата на настроението и другите три домейна на петфакторния модел (О, А и С). Чрез използване на критериите NEO FFI и DSM-III-R (APA, 1987), Trull и Sher (1994) установяват, че висок резултат за О и нисък резултат за С прогнозира диагноза голямо депресивно разстройство (ГДР) в някой момент от живота. Обаче други проучвания на петфакторния модел и ГДР с помощта на NEO PI-R не са успели напълно да възпроизведат тези констатации, като подкрепа за този модел има само на ниво фасет О и С [Bienvenu et al., 2001, 2004]. Наскоро Tackett et al. (2008) използват NEO PI-R за сравнение на средните факторни резултати за лица, диагностицирани с различна тревожност и нарушения на настроението. В сравнение с лицата с ГДР, тези с генерализирано тревожно разстройство обикновено имат по-ниски нива на А.

Въпреки че съществуващата литература е полезна при изясняване на връзките между петте домейна на петфакторния модел и специфичните тревожност и разстройства на настроението, тя е ограничена в няколко насоки. Например почти всички предишни проучвания са фокусирани върху връзката между петфакторния модел и принадлежността към дадена диагностична групата през живота с помощта на критериите DSM-III-R [Bienvenu et al., 2001, 2004; Trull & Sher, 1994].

Констатациите, направени при тези извадки, не може да се генерализират за извадки с настоящите клинични нарушения с помощта на критериите *DSM-IV*. Проучванията, разглеждащи петфакторния модел едновременно с психопатологията, са ограничени до изследване на груповите различия въз основа на диагнозата [Tackett et al., 2008]. За съжаление, дихотомното представяне на клиничния статус увеличава грешката при измерване и не успява да улови важна информация като индивидуалните различия в тежестта на симптомите и коморбидността [Brown & Barlow, 2005, 2009].

Структурният модел също установява, че резултатът за С може значително да бъде свързан с измеренията на ГДР и генерализирано тревожно разстройство. Корелацията между С и ГДР е в съответствие с предварителните проучвания [напр. Trull & Sher, 1994] и показва, че липсата на самоконтрол в организацията и планирането се свързва с по-тежки нива на депресия. Това може да означава роля на С за поддържане на депресията; лошата организация и планиране (т.е. ниско С) може да доведе до стрес в различни области (например слабо представяне в работата, в училище или във взаимоотношенията), като по този начин засилва или поддържа симптомите на депресия. Това е в съответствие с хипотезата, че С може да повлияе на настроението [McCrae & Costa, 1991] и подкрепя аргументи за разглеждането на съзнателността в концептуализирането на депресията [Anderson & McLean, 1997]. Отрицателният път между С и ГДР съответства на вижданията на Kendler и Myers (2010), които установяват, че между С и ГДР има значима обратна генетична връзка (т.е. С е предиктор за малък генетичен риск за ГДР).

Освен това са необходими проучвания за допълнителна оценка на характера на зависимостите между домейните на петфакторния модел и тревожността и депресивните разстройства. Например е необходимо да се проведе лонгитудинално

проучване, което проследява лицата от преморбидните периоди през самото нарушение и ремисията на клиничните нарушения, за да се изясни дали личността увеличава риска от психопатология или дали психопатологията променя личността.

Високият Невротизъм, с фасети Тревожност, Враждебност, Депресия, Стеснителност, Импулсивност, Уязвимост, говори за личностови особености, свързани със отрицателни емоции-страх, тъга, срам, гняв, вина. Тези емоции пречат на адаптацията и освен това личности с висок невротизъм са по-малко способни да се справят със стрес и да контролират импулсите си.

Ниският Е- (екстраверсия, общителност) е резултат, който се свързва със сдържаност, срамежливост, резервираност, дистанцираност в отношенията с околните. Фасетите, включени в този домейн са Добронамереност, Общителност, Асертивност, Активност, Търсене на нови усещания, Положителни емоции.

Ниският резултат в домейна Е се свързва с депресивното разстройство в почти всички проведени досега проучвания и се подкрепя от редица автори.

Домейнът О-Отвореност към нов опит, се свързва с характеристики на личността като консерватизъм, затвореност, конвенционално поведение, неразпознаване на собствените чувства.

Домейнът А-Асертивност е измерение най-вече на междуличностовите тенденции. Асертивните личности умеят да отстояват собствената си позиция, като едновременно с това уважават позицията на другия. Фасетите, включени в този домейн са: Доверие, Откровеност, Алтруизъм, Покорност, Скромност, Отзивчивост.

От голямо значение за интерпретациите на тези резултати са стойностите по фасети, включени във всеки домейн от петфакторния модел, които ще бъдат обект на по-нататъшни анализи.

Връзката между домейна N-невротичност и високата степен на тревожност, оценена с клиничните оценъчни инструменти поставя на преден план въпроса: доколко някои от резидуалните симптоми са връщане към преморбидната личност, и доколко са израз на актуален болестен процес?

Като анализ на получените резултати можем да кажем, че съществуват статистически достоверни разлики между пациентите с биполарна и монополарна депресия.

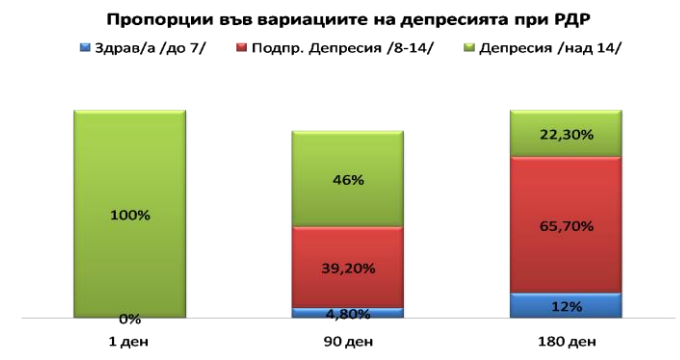
По отношение на домейна Невротизъм, групата с РДР показва значимо по-висок резултат, сравнена с биполарните пациенти. Във всички съществуващи проучвания по темата, повечето от които са разгледани в обзора на литературата по въпроса се доказва, че пациентите с депресия имат по-висок невротизъм, отколкото общата популация. Доказано е, че високият невротизъм се свързва с тревожност и депресивност и при биполарни и при униполарни пациенти. Различията между двете групи пациенти вероятно произлизат от съчетанието на повече от една личностова особеност.

При биполарните пациенти се отчитат сигнификантно по-високи стойности в два други домейна-екстравертност и отвореност към нов опит. В проучванията по темата се отчита, че тези две характеристики са свързани с по-висок риск от мания и зависимост към ПАВ, но също така се свързват и с по-добро функциониране и по-бързо възстановяване до преморбидното ниво. В описаните изследвания се открива пряка връзка между тези два домейна и наборът от успешни стратегии за справяне на

индивида, които от своя страна се оказват свързани с по-пълноценните ремисии, с по-малко резидуални симптоми.

Набелязаните разлики между двете групи пациенти, по отношение на различната степен на изразеност на определени личностови черти като невротизъм, екстравертност и отвореност към нов опит, вероятно е част от обяснението за различната динамика на депресивните епизоди при пациенти с рекурентна и биполярна депресия.

ДИНАМИКА НА ДЕПРЕСИВНИТЕ ЕПИЗОДИ



Фигура 24

На фигурата е показана схематично динамиката на депресивните епизоди при пациентите с рекурентна депресия.

За да бъдат определени групите пациенти, попадащи в категориите ремисия, подпрагова депресия и депресия, използвахме критериите за ремисия, цитирани във всички съвременни ръководства, които поставят граници на ремисията от 0 до 7 т. включително, а за депресия от 15 точки по HDRS . Пациентите с резултат от 8 до 14 точки попадат в групата на подпрагова депресия.

От графиката е видно, че в момента на включване в проследяването, всички пациенти са в депресивен епизод. В предходните графики бе показано, че средната стойност на тежестта на депресията, оценена по скалата HDRS е 26 точки при пациентите с РДР, което попада в категорията на умерена към тежка депресия. За по-прегледна визуализация на графиката, групите пациенти с лека, умерена и тежка депресия не са отделени.

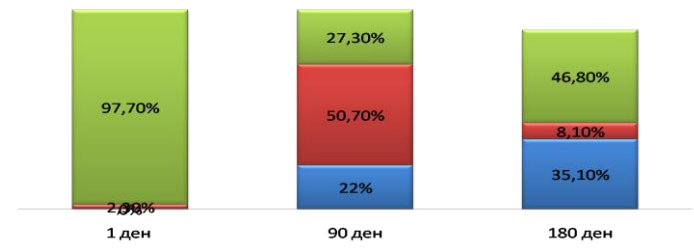
На 3-ия месец от проследяването се наблюдава значително разслояване на проследяваните пациенти. Едва 5% от пациентите постигат пълна асимптомност. Около 40% от пациентите се подобряват, но не постигат ремисия. При тях депресията се редуцира по интензитет, но остава в диапазона на подпрагова депресия. 46% от пациентите на 90-ия ден все още покриват критериите за депресивен епизод.

На 180-ия ден от проследяването картината изглежда доста променена. 12 % от пациентите са в ремисия, 66% са в диапазона на подпрагова депресия, и 22% са в депресивен епизод.

Трудно е да се правят заключения само на базата на тези данни, без да бъде оценена и описана индивидуалната динамика на разстройството. Например, дали пациентите, постигнали ремисия на 3-ия месец са същите, които са в ремисия и на 6-ия месец? От къде идват пациентите, които на 6-ия месец са в ремисия? Дали от групата с подпрагова депресия, или от тези, които са все още в епизод по време на предходното изследване? На тези въпроси не можем да отговорим на настоящия етап от изследването.

Пропорции във вариациите на депресията при БАР

■ Здрав/а /до 7/ ■ Подпр. Депресия /8-14/ ■ Депресия /над 14/



Фигура 25

На фигура 25 е показана динамиката на депресивните симптоми при пациенти с биполярна депресия.

Използвани са същите критерии за дефинирането на групите ремисия, подпрагова депресия, депресивен епизод, както при пациентите с рекурентна депресия (виж предходната графика).

Анализът, който можем да направим от графиката е, че на 3-ия месец от проследяването, 22% от пациентите са постигнали пълно отзвучаване на депресивните симптоми, 27% са все още в депресивен епизод и почти 51% попадат в диапазона на подпрагова депресия. Резултатите, получени в групата на биполярните пациенти са много различни от тези, които са отчетени при пациентите с РДР на 3-ия месец, където едва 5% бяха постигнали ремисия, а 46% бяха все още в епизод на депресия.

На 6-ия месец от проследяването, резултатите при биполярната група пациенти изглеждат още по-променени. 35% от пациентите са вече в ремисия, едва 8% покриват критериите за подпрагова депресия, а 47% от пациентите са с резултат >14, което отговаря на депресивен епизод.

Тук отново съществува ограничението, че така обобщени данните е трудно да бъдат интерпретирани и да бъде получен отговор на въпроса: кои са пациентите, при които има рецидив на депресия? От коя група пациенти идват? Дали от тези, които на 3-ия месец са в ремисия, и в такъв случай на 6-ия месец епизода е рецидив, или от тези, които не са постигнали пълноценна ремисия, или тя е била прекалено кратка, и тогава можем да говорим за релапс?

Не разполагаме с достатъчно детайлни данни, които да бъдат в състояние да дадат отговор на тези въпроси.

Именно заради това, се фокусирахме върху пациентите с подпрагова депресия, което е и първоначалната цел на изследването, и се опитахме да намерим отговор на въпросите: Кои са най-честите подпрагови резидуални симптоми? Съществуват ли разлики между резидуалните симптоми при биполярна и монополярна депресия? Какъв е произходът на резидуалните подпрагови и надпрагови симптоми? Дали имат връзка с черти на личността, или са следствие от съществуващ болестен процес? Кои фактори допринасят за персистирането им? Кои фактори предопределят отсъствието им?

АНХЕДОНИЯ, ТРЕВОЖНОСТ, ПОДПРАГОВИ РЕЗИДУАЛНИ СИМПТОМИ И ЧЕРТИ НА ЛИЧНОСТТА

Подпрагови резидуални симптоми при биполярни и униполярни депресии

Симптом	Честота на симптома при УНИПОЛЯРНА резидуална депресия		Честота на симптома при БИПОЛЯРНА резидуална депресия	
	подп्राгов	надп्राгов	подп्राгов	Надп्राгов
Безсъние	58%	22%	52%	35%
Психична тревожност	48%	31%	42%	27%
Соматична тревожност	39%	26%	33%	21%
Дистимия	52%	22%	45%	16%
Анхедония	35%	28%	31%	24%
Чувство на вина	39%	10%	42%	25%
Липса на енергия	52%	23%	39%	17%
Намалено либидо	49%	31%	50%	25%

Фигура 26

Забележка: Сумата на процентите за всеки симптом (подпрагов и надпрагов), показва процента пациенти, при които е регистриран под каквато и да било форма.

На фигурата са представени най-честите резидуални симптоми след депресивен епизод, при пациенти с депресивен сбор по HDRS 8-15 т.

Резидуалните симптоми са представени в сравнителен план, между монополярна и биполярна депресия, като за всеки симптом са посочени процентът пациенти с надпрагова и подпрагова изява на симптома.

СИМПТОМЕН ПРОФИЛ НА РЕЗИДУАЛНА ПОДПРАГОВА ДЕПРЕСИЯ ПРИ РДР.

Подпраговата депресия включва както подпрагови, така и надпрагови резидуални симптоми, които обаче по съвкупност не достигат клиничния критерий за голям депресивен епизод, а общият им депресивен сбор по HDRS е 8-15 точки. Като се вижда, ППС като цяло значимо преобладават, в сравнение с надпраговите. Най-честият подпрагов симптом е безсънието, следван от дистимията, липсата на енергия, намаленото либидо. Ако сумираме дадените поотделно случаи на подпрагова психична и соматична тревожност се оказва, че в 87% от случаите е регистрирана

някаква форма на тревожност като ППС. Анхедонията се открива при 35% от случаите, но в комбинация с надпраговата си изява се оказва също често срещан резидуален симптом.

СИМПТОМЕН ПРОФИЛ НА РЕЗИДУАЛНАТА ПОДПРАГОВА ДЕПРЕСИЯ ПРИ БАР

Общите положения за това, какво разбираме под резидуална подпрагова депресия при БАР са същите, като при РДР, поради което няма да ги повтаряме.

Както се вижда и при БАР, както и при РДР, ППС като цяло значитимо преобладават в сравнение с надпраговите. На първо място по честота отново е инсомнията, но обединената тревожност значитимо надхвърля и се открива в $\frac{1}{4}$ от случаите. Двата най-важни за диагнозата ГДР симптома-дистимията и анхедонията се откриват съответно при 45% и 31% от случаите.

АНХЕДОНИЯ И ТРЕВОЖНОСТ

Анхедонията може да бъде дефинирана като състояние на напълно или частично загубен капацитет за удоволствени преживявания. Анхедонията и дистимията са двата основни симптома на депресия. Наред с това, анхедонията е един от основните негативни симптоми на шизофрения. Анхедонията се свързва и с зависимостта към опиати, при пациенти по време на абстиненция.

Думата "анхедония" произлиза от старогръцки и буквално преведена означава "без удоволствие". В психиатричната терминология за пръв път е въведена от Рибо през 1886 г, който дефинира анхедонията като „невъзможност да се изпитва удоволствие“. През 20-ти век, Е. Крепелин (1921) свързва анхедонията със „страданието при деменция прекокс“, като я описва като „невъзможност на пациентите да изпитат истинска радост от живота, безразличие към социални интеракции и загуба на удоволствие от семейство ,работа, приятели...“. Bleuler ,, определяйки анхедонията като безразличие към колеги, приятели, работа и към живота изобщо“, разглежда анхедонията като „външно проявление на тяхното болестно състояние“.

След няколко десетилетия интересът към анхедонията отслабва, и Ясперс, в неговата *"Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfaden für Studierende, Ärzte und Psychologen"* я споменава само като аспект в много по-тежката и значима „загуба на емоционални отговори“ (54). Вниманието на психиатрите се насочва към депресивното настроение като основен белег на депресията. В МКБ-9 например, не се споменава анхедонията в характеристиката на депресивния епизод в манио-депресивната психоза. Фокусът на разстройството е „всеобхватното тъжно и потиснато настроение, усещане за неблагоприятно, както и известна тревожност“.

През 1960г, Радо придава отново централна роля на анхедонията, но в развитието на шизофренията. Той разглежда анхедонията като основен, генетично-предаван дефект и при шизофреници, и при пациенти с шизотипно личностово разстройство. Според същият автор, този "генетичен дефект" намалява радостта от живота, любовта, гордостта, самоуважението, уврежда способността на пациентите да общуват, уврежда нормалното сексуално общуване“.

В DSM-III, анхедонията отново се посочва като един от двата главни симптома на Голямото депресивно разстройство.

Още от средата на 20-ти век се търси невроналният субстрат на анхедонията. Смята се, че допаминергичният мезокортикален и мезолимбичен кръг, който включва вентро-теgmentалната зона, както и вентралният кортекс и части от префронталният кортекс са отговорни за удоволствените преживявания.

Според психологическите теории, възнаграждението е концепция, която описва позитивната стойност, която човек придава на определен обект, поведение или вътрешно състояние. Естествените награди включват тези, които са необходими за оцеляването на вида - хранене, борба, секс, жажда. Вторичните награди произлизат от първичните, но са по-малко необходими и включват дом, семейство, доходи, красота, изкуство. Възнаграждението като цяло се смята за по-ефективно от наказанието, за да предизвика развитие, усвояване на нови умения, позитивни емоции и креативно поведение.

В DSM IV-TR анхедонията се дефинира като намален интерес или удоволствие към стимули, които преди това са се възприемали като удоволствени или възнаграждаващи. Анхедонията се свързва с много психични разстройства - тя е един от двата основни симптома на депресия, в DSM IV-TR е посочвана като ключов диагностичен критерий за меланхолична депресия. При пациенти с шизофрения анхедонията, заедно с намалената лицева експресия, са двете основни проявления на негативния симптомокомплекс. При пациенти със зависимост към опиоиди, алкохол, психостимуланти и канабиноиди, анхедонията е един от основните рискове за релапс, или за преминаването от вредна употреба към зависимост. В едно ново проучване, Pozzi et al. (2008) търсят връзка между личностови черти, психо-социални фактори и анхедония при пациенти с комбинирана зависимост, и не откриват такава. В друго проучване, отново при зависими пациенти, Martinotti et al. [2004] търсят същата връзка и откриват, че между анхедонията и търсенето на нови усещания като черта на личността, съществува положителна корелация.

В съвременните търсения на генетична основа на психопатологичните прояви чрез идентифициране на различни ендофенотипове, анхедонията провокира нов научен интерес. Ендофенотиповете са субклинични черти, които се асоциират с проявленията на определени разстройства, и представляват генетична предразположеност към разстройството при незасегнати индивиди. В едно проучване на Hasler et al. , публикувано през 2004г. се демонстрира, че анхедонията, заедно с увеличената реактивност към стрес е най-вероятният психопатологичен ендофенотип при рекурентна депресия.

От всичко казано до тук става ясно, че анхедонията е симптом на много психични разстройства. Съществуват различни типологии на анхедонията. Например Giannantonio, 2013 я разделя на генерализирана, социална и физикална. Според Demyttenaere (2013), съществуват два базисни типа анхедония - мотивационна и консумативна - като при депресия изглежда е засегнат първият тип. Pelizza e Ferrari (2009) твърдят, че 37 % от пациентите с РДР страдат от анхедония, а според Tylor et al (2010), тя е често срещан резидуален симптом.

Някой изследователи смятат, че анхедонията може да бъде не само симптом, но и личностова черта [Loas, Pierson 1989; Giannantonio, 2013]. Такава личностна черта обаче, липсва в петфакторния модел на личността. Ние си поставихме

за задача да проверим, дали може да съществува връзка между симптома анхедония при резидуална подпрагова депресия и петфакторния модел. Освен отразените по-горе основания за това, допълнително трябва да се изтъкне важността на този симптом за депресивното разстройство. Освен симптома анхедония, на подобна проверка ще подложим и симптома тревожност. При него се знае значително повече относно връзката му с петфакторния модел на личността. За нас беше важно обаче, да проверим доколко са сходни тези връзки при тревожността и анхедонията, и ако се различават, в какво са изразени тези различия.

ЛИЧНОСТ (ПРЕМОРБИД) И РЕЗИДУАЛНИ СИМПТОМИ

Описани са различни модели, които се опитват да обяснят причината за остатъчните симптоми. Моделът на „уязвимост“ предполага, че предварително съществуващи личностни черти са рисков фактор за развитието на депресия и те персистират след възстановяването. За разлика от това, моделът „белег“ предполага, че депресивните епизоди предизвикват трайни промени в личността. Редица проучвания са открили, че подобни на невротизъм личностни фактори изглежда предразполагат към развитието на тежка депресия, докато подобни на екстравертност фактори са свързани с по-добро повлияване от лечението. Това подсказва, че при някои пациенти, наличието на „остатъчни симптоми“ може да представлява връщане към личностните характеристики на изходно ниво, които са тези, които предразполагат към депресивно заболяване. Алтернативно, остатъчните симптоми могат да представят основния болестен процес, т. е. първоначалното заболяване продължава в по-лека форма.

Въпросите до каква степен и по какъв начин определени личностни особености се асоциират с депресивност и тревожни симптоми все още нямат еднозначен отговор. Повечето изследвания се фокусират върху черти като невротизъм и екстраверсия.

Невротизмът за пръв път е описан като „рефлектираща емоционална нестабилност и предразположеност към тревожност“ от Айзенк през 1965 г. Те смятат, че невротизмът се свързва с „висцералният мозък“, и по-специално с лимбичната система, която регулира емоционалната експресивност и автономните вегетативни отговори. Същите автори описват екстраверсията като рефлектираща социалност, живост, импулсивност, високо ниво на лекота и удоволствие в комуникацията с другите хора. [Eysenck & Rachman, 1965]. Авторите свързват екстраверсията с ретикуларната формация, като смятат, че тя активирана при интроверти и инхибирана при екстравертни личности. [Eysenck, 1967]. Множество електрофизиологични и психофизиологични проучвания потвърждават тази теория.

Cloninger (1986), предлага “harm avoidance,” (избягването на вреда) като черта на личността, свързана с тревожността, и я позиционира между невротизма и екстраверсията. Тази позиция е потвърдена от силната положителна корелация с невротизма и силната обратна връзка с екстраверсията.

В следващите десетилетия интересът към темата се разраства, като се оправят опити екстраверсията и невротизмът да се свържат и с други черти на личността, например положителна и отрицателна афективност. Оказва се, че отрицателната афективност, което е степента на податливост на личността към

субективен дистрес и негативни емоции е свързана с личностовата черта невротизъм, докато екстраверсията е много по-широко понятие, отколкото положителната афективност, която се свързва само със склонността на човек да изпитва положителни емоции-радост, наслада, удоволствие и не включва в себе си характеристики като висока общителност и импулсивност.

Още от 60-те години на 20 век се търси връзката между чертите на личността и различни психични разстройства като депресия и тревожност.

Eysenck and Rachman (1965) създават хипотезата, че пациенти със симптоми на депресия и тревожност, имат значително по-високи нива на невротизъм, и по-ниски на екстравертност.

Gray (1982) предполага, че тези две дименсии могат да бъдат обединени в една черта на характера, която показва по-висока уязвимост към разстройства, свързани с депресия и тревожност. Всичко това довежда до разработването на три-димензионната хипотеза през 80-те години на миналия век, създадена от Cloninger, (1986). Clark and Watson (1991), които потвърждават и разширяват модела на Айзенк, смятат, че негативната афективност е свързана с по-висок риск от депресия и тревожност, ниската позитивна афективност се свързва единствено с депресия, докато "автономната хипервъзбудимост" (сърцебиене, треперене, трудно поемане на въздух, замайване) е свързано с по-висока тревожност.

Изследователските търсения до момента потвърждават връзката между негативната афективност/невротизъм и депресията и тревожността. [Bienvenu & Stein, 2003; Clark et al., 1994; Shankman & Klein, 2003]. Това потвърждение се отнася и за хипотезата „избягване на вреда“ [Brown, Svrakic, Przybeck, & Cloninger, 1992; Cloninger, 2002; Shankman & Klein, 2003]. Резултатите в повечето проучвания до момента са противоречиви за връзките между екстраверсията и депресия/тревожност. Едно възможно обяснение за това вероятно е, че в повечето проучвания не се отчита високата коморбидност между рекурентна депресия и тревожни разстройства. Ако например, високите стойности в дименсията невротизъм са рисков фактор и за депресия и за тревожност, а ниската екстраверсия е рисков фактор единствено за депресия, от това може да произтича, че пациенти с тревожни разстройства имат единствено висок невротизъм, докато пациентите с депресия и тревожност биха имали ниска екстраверсия и висок невротизъм. От всичко казано до тук става ясно, че за получаването на надеждни данни е от изключителна важност подбора на пациентите, които са включени в проучванията, както и коректната оценка на съществуващата медицинска коморбидност.

Във всички проучвания до момента, високият невротизъм се оказва тясно свързан с рекурентната депресия и тревожните разстройства [Bienvenu et al., 2001; Brown, Chorpita, & Barlow, 1998; de Graaf, Bijl, ten Have, Beekman, & Vollebergh, 2004; Johnson, Turner, & Iwata, 2003; Krueger, McGue, & Iacono, 2001; Trull & Sher, 1994].

В допълнение, при почти всички цитирани проучвания, освен в едно, се открива връзка между ниската екстравертност и едно или повече тревожни разстройства. Резултатите обаче, по отношение на ниската екстраверсия и рекурентното депресивно разстройство не са толкова еднозначни. Brown et al (1998) и Trull & Sher (1994) намират такава връзка, докато Bienvenu et al (2001) и Johnson et al (2003) отхвърлят такава. Тези проучвания отново потвърждават връзката между депресия/тревожност и високият невротизъм. [Andrews, Slade, & Issakidis, 2002;

Bienvenu et al., 2001; de Graaf et al., 2004] и до известна степен с ниска екстровертност. [Bienvenu et al., 2001].

Като обобщение на всичко казано до тук, проучванията към момента доказват връзка между невротизъм и тревожност/депресия. Връзката между ниската екстровертност и тревожност/депресия все още не е напълно потвърдена.

В друго проучване, ниската екстроверсия се свързва с депресия и социална фобия, но не и с ГАД и Паническо разстройство [Brown et al., 1998]. Вероятно обяснение на тези разнопосочни резултати би могъл да бъде невротизмът, който изглежда е независим рисков фактор и може да взаимодейства с други рискови фактори, като например житейските събития. С други думи, екстроверсията е в обратна корелация със стресогенните житейски събития-екстровертните личности вероятно са по-малко податливи на стресогенни житейски събития. Съществува и обратната хипотеза- че личностите, които са по-отворени към нови усещания имат по-високо рисково поведение, и са с по- високи нива на стрес, който пък от своя страна се възприема като рисков фактор за развитие на депресия.

Повечето от изведените проучвания изследват ролята на личностовите особености като рисков фактор за развитие на синдромна диагноза Депресия или Тревожно разстройство. Малко са данните по отношение на ролята на личността в формирането на резидуалните симптоми след епизод на депресия. Доколко резидуалните симптоми, независимо дали са подпрагови или надпрагови, са свързани с определени личностови черти?

Karsten et al (2013) изследват влиянието на личността върху персистирането на подпрагови симптоми при депресия и откриват, че високият невротизъм, ниската съзнателност и по-високият резултат по отношение на травмите в детска възраст, предопределят повече подпрагови резидуални симптоми, свързани с депресия и тревожност.

Същите автори, през 2012 година публикуват друго проучване, в което доказват, че високият невротизъм се свързва с по-високата честота на резидуални симптоми, докато резултатите по отношение на екстраверсията и съзнателността са много по-слабо свързани. Отвореността към нов опит и Асертивността не са свързани с резидуалните симптоми при пациентите с депресия.

Bienvenu (2004), изследва 730 пациента с различни психиатрични диагнози, свързани с депресия и тревожност (РДР, Дистимия, ГАД, ПР, ОКР, АФ, СФ). Всички тези разстройства се асоциират с висок невротизъм. Дистимията, Социалната фобия и Агорафобията са свързани с ниска екстровертност, а ОКР се свързва с висока отвореност към нов опит. Авторите свързват високият невротизъм с тежестта на протичането на епизодите, непълноценната ремисия и по-високата честота на резидуални депресивни и тревожни симптоми.

В обобщение на всичко, представено до тук можем да кажем, че съществуват различни теории, които се опитват да обяснят връзката между личностовите особености и афективните психични разстройства. Тази връзка е потвърдена по отношение на личността и психиатричната диагноза. В последните години във фокуса на изследователските търсения стои връзката на личността с лонгитудиналната динамика на разстройствата. От данните до момента става ясно, че такава връзка съществува, но все още няма безспорни данни, които да свързват определени черти на личността с резидуалните подпрагови и надпрагови симптоми.

ОБОБЩЕНИЕ

Сравнителният анализ на симптомния профил на резидуалната подпрагова депресия показва някои различия между рекурентна и биполарна депресия. И при двете диагнози обединената тревожност е най-често срещана, но в сравнителен план за всяка от двете форми на тревожност е с 10 пункта по-честа при рекурентната депресия. Подобна тенденция се открива и при редуцията на енергия, дистимията и анхедонията. Обратната тенденция се наблюдава при чувството на вина- регистрира се с 18 пункта по-често при БАР депресия.

На този етап бяха предствени и анализирани основните резултати по отношение на социо-демографските характеристики на пациентите, други особености на групите пациенти, свързани със соматични заболявания, брой приемани медикаменти, стратегии за справяне със стрес, динамика на разстройството както в лонгитудинален план, така и по отношение на някой конкретни симптоми, които са от особено значение, личностните характеристики на групите пациенти, определени по модела на „Голямата петорка“, стресогенните жизнени събития и др..

От многото и разнообразни данни, които се натрупаха до момента, можем да набележим някой съществени различия между двете проследявани групи пациенти, но не можем да търсим причинно- следствени връзки между явленията, които описахме.

Целта на следващия раздел е именно тази. Да потърсим чрез методите на корелационния и регресионния анализ, връзки и зависимости между описаните феномени.

ЛИЧНОСТ И СИМПТОМИ

Нашата първа цел бе, да се опитае да открием възможни корелационни връзки между симптомите на тревожност (anxiety/somatisation score), анхедонията и личностните черти, дефинирани чрез модела на „Голямата петорка“. Този анализ бе направен за двете изследвани групи пациенти-биполярна и монополярна депресия.

Корелационни връзки между тревожност, анхедония и личностните черти при пациенти с БАР

Параметри	r	P
Екстраверсия /Тревожност 90 ден	-,531	,001
Екстраверсия/Ахедония 90 ден	-,400	,014
Екстраверсия /Тревожност 180 ден	-,554	,001
Екстраверсия/Ахедония 180 ден	-,563	006

Фигура 27

На фигура 27 са обобщени в табличен вид корелационните връзки между горе-описаните параметри при биполярни пациенти.

От таблицата е видно,че при биполярните пациенти се установяват някои обратни корелации, които касят екстраверсията, като черта на личността и анхедонията и тревожността на 3-ти и 6-ти месец.

Екстраверсията корелира негативно с анхедонията, която е биологичният маркер за подлежащата депресия, както и със симптомите на психична и соматична тревожност.

Този резултат, особено по отношение на връзката между тревожността и екстраверсията се потвърждава и от редица други изследвания. Връзката между анхедонията и екстраверсията е по-слаба, но статистически значима.

Корелационни връзки между тревожност, ахедония и личностните черти при пациенти с РДР

Параметри	r	P
Екстраверсия /Тревожност 180 ден	-,731	,000
Екстраверсия/Ахедония 180 ден	-,559	,014

Фигура 28

На фигура 28 са представени резултатите от търсенето на корелации между тревожност, анхедония и личностови черти, но при пациентите с рекурентна депресия.

При униполярните пациенти се открива сходна връзка, но тя е статистически значително по-слаба, и касае и двата изследвани параметъра на 6-ия месец, но не и на 3-ия месец от проследяването.

Тази разлика между двете изследвани групи пациенти вероятно се дължи на различната динамика на депресивните епизоди при рекурентни и биполярни пациенти. От предходните анализи и графики видяхме, че биполярните пациенти имат по-тежки епизоди, но по-кратки, и относително по-бързо постигат ремисия, сравнени с монополярните пациенти, които имат по-протрахиран ход на депресивния епизод. На 3-ия месец от проследяването голяма част от рекурентните пациенти бяха или в епизод на депресия, или в ремисия с остатъчни симптоми. Ролята на личността е най-значима, в случаите когато няма, или е слабо влиянието на болестния процес. Това е едно вероятно обяснение на факта, че при биполярните пациенти се откриват корелационни връзки между личността и някои от симптомите на депресия, а при рекурентната депресия те „изплуват на повърхността“ значително по-късно в хода на проследяването.

КОМПЛЕКСЕН АНАЛИЗ НА ОТНОШЕНИЯТА МЕЖДУ ПОДПРАГОВИТЕ РЕЗИДУАЛНИ СИМПТОМИ С ФАКТОРИ НА ЛИЧНОСТТА, СТРАТЕГИИ ЗА СПРАВЯНЕ, СТРЕСОГЕННИ ЖИТЕЙСКИ СЪБИТИЯ, БРОЙ ЕПИЗОДИ, МЕДИЦИНСКА КОМОРБИДНОСТ.

1. РЕКУРЕНТНА ДЕПРЕСИЯ

В целта на проучването е залегнало изследването на подпраговите депресивни симптоми и тяхната връзка с черти на личността, специфики на депресивното разстройство и фактори, които по данни от други подобни изследвания показват връзка с тях, като жизнени събития, стратегии и за справяне, соматични заболявания.

КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ

Значими корелационни отношения

ПАРАМЕТРИ	ДЕПРЕСИЯ ПОДПРАГОВА
Тревожност	,818**
Невротизъм	,561**
Положително справяне	-,407**
Брой епизоди	314**
Соматично заболяване	307**
Анхедония	,449**

Забележка: Показани се само значимите корелации при $p < ,001$

Фигура 29

На фигурата са предствени статистически значимите корелационни отношения между подпраговата депресия и изследваните параметри при пациенти с рекурентно депресивно разстройство.

От таблицата е видно, че най-силна корелация се установява между тревожността, като съвкупност от симптоми, включващи психичната и соматична тревожност, и подпраговата депресия. Наличието на тревожност има значима връзка с подпраговата депресия. Корелационният анализ е само един от начините да се потвърди този резултат. В предходните графики бе показано, че тревожните симптоми са едни от най-честите резидуални подпрагови и надпрагови симптоми на депресията. В други графики бе демонстрирано, че тревожността при пациенти с рекурентна депресия „допринася“ за почти половината от общия скор на депресията, и това се отчита и в епизод, и в ремисия с резидуални симптоми.

На второ място по статистическа значимост е връзката на личностната черта невротизъм с подпраговите симптоми на депресия.

В редица проучвания, цитирани в литературния обзор се обсъжда и доказва влиянието на невротизмът върху появата на депресия, тежестта на депресивните епизоди и персистирането на симптоми на тревожност.

На трето място по сила е връзката между симптома анхедония и подп्राговите симптоми на депресия. Анхедонията е сред често регистрираните, включително и подп्राгови симптоми на депресия [Taylor et al 2010]. Нещо повече, както показват нашите данни, анхедонията като резидуален симптом е по-често подп्राгов, отколкото надп्राгов такъв, както при рекурентната, така и при биполарната депресия. Тревожността като симптом и невротизмът, като личностова характеристика, имат изразена корелационна връзка с наличието на подп्राгови симптоми, като изпреварват в това отношение анхедонията.

Други статистически значими корелационни отношения при пациентите с рекурентна депресия се откриват с броят на депресивните епизоди до момента и съществуващите соматични заболявания. Този резултат е потвърден и в други изследвания по темата, въпреки, че и за соматичните заболявания и за броят на депресивните епизоди съществуват и проучвания, които не доказват подобна връзка.

Последната връзка, установена при анализа е обратната корелация между стратегиите за справяне и подп्राговите симптоми на депресия. Това е съвсем закономерен резултат, защото ако приемем, че подп्राговите симптоми в ремисия се влияят значимо от личността, а не само от болестта, то тогава стратегиите за справяне биха играли изключително важна роля за тяхната поява, персистиране и отзвучаване.

Наличието на корелационни отношения на тревожността, личностната характеристика невротизъм, стратегиите за положителното справяне, анхедонията, броят епизоди на заболяването и броя на съпътстващите заболявания с депресията /подп्राгова/, предоставя възможност и за търсенето на по-прецизни каузални взаимоотношения. За целта е използван регресионният анализ.

РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Много често в науката един параметър на изследвания обект се влияе от множество фактори. Т.е една зависима променлива е под влияние на няколко независими. Такъв тип влияние предполага и различна степен на тежест на отделните независими променливи върху зависимата.

За целите на настоящото проучване, разглеждаме подп्राговата депресия като зависима променлива в анализа, а установените чрез корелационния анализ фактори, за независими променливи, които оказват влияние върху подп्राговата депресия.

Променливи включени в регресионния модел-РДР

НЕЗАВИСИМИ ПРОМЕНЛИВИ	ЗАВИСИМА ПРОМЕНЛИВА
1 - Тревожност (АН) 2 – Невротизъм (Н) 3 – Положително справяне (ПС) 4 – Брой епизоди (БЕ) 5 – Соматично заболяване (СЗ) 6 - Анхедония	Депресия Подп्राгови симптоми

Фигура 30

Множественият коефициент на корелация между независимите променливи и зависимата /депресия подпрагова/ $R = .655$ е много добър резултат. Пропорцията на вариацията в зависимата променлива, която се обяснява от независимите променливи е $R^2 = .721$.

Сила на действие на независимите променливи върху зависимата променлива

$R^2 = .721$	β /Standardized Beta/	t	p
Тревожност 1	.628	6.492	.000
Невротизъм 2	.434	3.225	.002
Анхедония 3	.265	2.057	.020
Брой епизоди 4	.221	2.010	.094
Соматично заболяване	.093	.770	.440

Фигура 31

R^2 - Пропорцията на вариацията в зависимата променлива, която се обяснява от независимите променливи

β – относителната сила на връзката между променливите /зависима и независима/ коефициента е изчислен стандартизиран, което позволява сравнение в абсолютни стойности.

t – Тежест на Регресията.

P – значимост на регресионното. уравнение.

Анализ

Както е видно от резултатите, най-силно влияние за подпраговата депресия има тревожността. Този факт е потвърден от почти всички проучвания по темата, които диктават, че симптомите на тревожност влошават протичането на депресията-забавят ремисията и често персистират като резидуални подпрагови или надпрагови симптоми.

Второто по сила влияние е свързано с личностната характеристика невротизъм. Това влияние също е потвърдено в проучванията до момента. В почти всички изследвания се открива значима връзка между невротизмът и симптомите на тревожност, както и между невротизмът и симптомите на депресия. Невротизмът, като черта на личността се явява „усилващ“ фактор за симптомите на депресия и тревожност.

Слабо значимо е причинно-следственото влияние на анхедонията и броят на депресивните епизоди до момента.

Незначимо към този етап на извадката е въздействието на соматичните заболявания. По отношение на влиянието на соматичните заболявания и броят на депресивните епизоди върху подпраговата депресия, и в други проучвания по темата са достигали до противоречиви резултати.

В обобщение на данните от корелационият и регресионният анализ при пациенти с униполарна депресия можем да кажем, че наличието на подпрагови

симптоми в ремисия се влияе най-силно от наличието на симптоми на тревожност в епизода на депресия, както и от акцентуираната личностна черта невротизъм. В по-слаба степен подп्राговите симптоми при пациенти с рекурентно депресивно разстройство се влияят от подлежащия болестен процес. Фактори като брой епизоди и соматични заболявания оказват значимо по-слабо влияние. Връзка с други фактори не се установява.

След анализите, касаещи подп्राговите симптоми при униполярни пациенти и тяхната връзка със симптоми на разстройството, тревожни симптоми, черти на личността, стратегии за справяне, стресогенни жизнени събития, соматична коморбидност и фактори, свързани с динамиката на заболяването, същият анализ на данните бе направен и при пациентите с биполярна депресия.

2. БИПОЛЯРНА ДЕПРЕСИЯ

КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ

Значими корелационни отношения

ПАРАМЕТРИ	ДЕПРЕСИЯ ПОДПРАГОВА
Тревожност	,607**
Анхедония	,778**
Невротизъм	,549**
Стратегии за положително справяне	-,511**
Екстраверсия	-,503**

Забележка: Показани се само значимите корелации при $p < ,001$

Фигура 32

На фигурата са представени статистически значимите корелационни отношения между подпратовата депресия в рамките на биполарно афективно разстройство и проследяваните в проучването параметри, които са подбрани на базата на различни проучвания, правени до момента.

От таблицата е видно, че съществуват няколко корелации, като някои от тях са положителни, а други отрицателни.

Най-силната връзка между подпратовата депресия при БАР се открива със симптома анхедония, който е измерен по скалата HDRS. Подобна връзка бе отчетена и при пациентите с рекурентна депресия, но тя е значително по-слаба.

На второ място е връзката между подпратовата депресия и тревожността (психична и соматична тревожност), а на трето място е връзката с личностовата черта невротизъм. Тези две корелации са сходни с отчетените корелационни връзки при рекурентна депресия, но са различно подредени по сила и степен на влияние.

Оказва се, че подпратовите симптоми в рамките на резидуална подпратова депресия при биполарни пациенти са свързани на първо място с депресивното разстройство, и едва след това със специфики на личността.

В горната таблица фигурират още два фактора, които оказват влияние върху подпратовата депресия, и това са екстраверсията, като личностова черта и стратегиите за справяне. Те обаче имат обратна корелация с подпратовите симптоми. Този анализ е потвърден в още няколко проучвания по темата, които разглеждат екстраверсията като черта, обратна на невротизма, и която се свързва с повече „работещи“ стратегии за справяне със стрес, по-благоприятен ход на депресивните епизоди, както и с качества като комуникативност, отвореност, радост от живота, веселост, но пък често е посочвана като пряко свързана с по-резки промени в афекта, повече манийни фази и смесени състояния.

Наличието на корелационни отношения на тревожността, анхедонията, и личностовата особеност невротизъм с депресията /подпратова в рамките на БАР/,

предоставя възможност и за търсенето на по-прецизни каузални взаимоотношения. За целта е използван регресионният анализ.

РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Променливи включени в регресионния модел на БАР

Изхождайки от данните, получени от корелационния анализ, бе направен регресионен модел, чиято цел бе да идентифицира независимите променливи, които оказват статистически значимо влияние върху зависимата променлива - в случая подпратовата депресия при пациенти с биполарно афективно разстройство.

НЕЗАВИСИМИ ПРОМЕНЛИВИ	ЗАВИСИМА ПРОМЕНЛИВА
1 - Тревожност (АН)	Депресия при БАР
2 – Невротизъм (Н)	Подпратови
3 – Анхедония (АХ)	симптоми

Фигура 33

Множественият коефициент на корелация между независимите променливи и зависимата /депресия подпратова/ $R = .623$ е много добър резултат. Пропорцията на вариацията в зависимата променлива, която се обяснява от независимите променливи е $R^2 = .601$.

Сила на действие на независимите променливи върху зависимата променлива БАР

$R^2 = .601$	β /Standardized Beta/	t	p
Тревожност 3	.328	2.092	.004
Невротизъм 2	.434	2.135	.002
Ахедония 1	.465	3.335	.000

Фигура 34

От данните, предствени на горната фигура е видно, че подпратовите симптоми при биполарна депресия се влияят най-силно от анхедонията.

На второ място е влиянието на личностовата черта невротизъм и на трето място по сила са симптомите на тревожност, които съществуват в рамките на депресивен епизод.

За разлика от пациентите с рекурентна депресия, при които невротизмът и тревожните симптоми оказват най-силно влияние върху подпратовите симптоми, при биполарни пациенти невротизмът в комбинация с анхедонията са от водещо значение за персистирането на резидуалните подпратови симптоми.

От данните, с които разполагаме, не се отчитат връзки и влияние на други фактори.

От казаното до тук можем да направим извода, че и при пациентите с биполарна, и при пациентите с униполарна депресия три основни фактора оказват влияние върху наличието на подпрагова депресия в ремисия. И при двете изследвани групи се касае за анхедония, тервожност и невротизъм.

Докато при пациентите с униполарна депресия най-значимо влияние върху подпраговите симптоми оказва трвожността и невротизмът, при биполарните пациенти факторът с най-голяма роля е анхедонията.

ИЗВОДИ И ОБСЪЖДАНЕ

Като резултат от целта, която сме си поставили, и предвид широкия комплекс от изследователски методи, които сме използвали, ние получихме голям масив от данни, представени и накратко обсъдени в съответния раздел.

Сега ще се опитаем да интерпретираме тези данни и да очертаем някои тенденции, като отговор на формулираните в началото хипотези. Също така ще проверим, как се вписват нашите резултати в цитираната литература по отделните проблеми. Всичко това ще бъде направено в сравнителен план между рекурентна и биполарна депресия.

Въпросът за диагностичните граници между рекурентната и биполарната депресия стои на вниманието на изследователите и клиницистите от много десетилетия. След периода, когато границите на РДР се разшириха твърде много, което според редица изследователи е неправомерно, настъпи подобен процес и по отношение на БАР, който тече и в момента. От друга страна, с развитие на идеята за ППС, се актуализира стария проблем за границите между норма и патология, което директно рефлектира и върху диагностичните граници на РДР и БАР. Според Paris(2013), въвеждането на ППС в психиатрията ще доведе като цяло до заличаване на границите между норма и патология, а от там и до нарастване на пожизнената психиатрична болестност до 100%.

От друга страна, редица изследователи защитават становището, [Kessler et al, 2005], че психиатрията, както и останалата медицина, трябва да намери място за леките, субклинични разстройства в съответните класификационни системи, защото леките разстройства често са прекурсор на по-тежки заболявания и в тези случаи ранната диагностика и лечение имат превантивна роля. Именно в такъв контекст бе реализирано и настоящото проучване.

Динамиката на РДР и БАР след индексен депресивен епизод беше оценена с набор от инструменти за 180 дни, проспективно и лонгитудинално, при лекувани пациенти. За оценка на динамиката на симптомите и качеството на ремисията бе използван стандартния клиничен инструмент HDRS-17. Както се вижда от данните, процентът на пациентите в пълна ремисия, настъпила в проследявания период е различен за двете диагнози. Освен това се отчетоха и изразени вътрегрупови различия.

При групата пациенти с униполарна депресия, на 3-ия месец от проследяването се наблюдава значително разслояване по отношение на депресивните симптоми. Едва 5% от пациентите постигат пълна асимптомност. Около 40% от пациентите се подобряват, но не постигат ремисия. При тях депресията се редуцира по интензитет, но остава в диапазона на подпрагова депресия. 46% от пациентите на 90-ия ден все още покриват критериите за депресивен епизод.

На 180-ия ден от проследяването картината изглежда доста променена. 12% от пациентите са в ремисия, 66% са в диапазона на подпрагова депресия, и 22% са в депресивен епизод.

При групата на биполарните пациенти на 3-ия месец от проследяването, 22% от пациентите са постигнали пълно отзвучаване на депресивните симптоми, 27% са все още в депресивен епизод и почти 51% попадат в диапазона на подпрагова

депресия. На 6-ия месец от проследяването, резултатите при биполярната група пациенти изглеждат още по-променени. 35% от пациентите са вече в ремисия, едва 8% покриват критериите за подпрагова депресия, а 47% от пациентите са с резултат >14, което отговаря на депресивен епизод.

Трудно е да се правят заключения само на базата на тези данни, без да бъде оценена и описана индивидуалната динамика на разстройството-например, дали пациентите, постигнали ремисия на 3-ия месец са същите, които са в ремисия и на 6-ия месец? От коя група идват пациентите, които на 6-ия месец са в ремисия? Дали от групата с подпрагова депресия, или от тези, които са все още в епизод по време на предходното изследване?

Данните очертават значението на ППС в частичната ремисия и при двете диагнози. От всички данни до момента, те се оказват предиктор за по-ранен релапс или рецидив, поради което трябва да бъдат активно търсени, регистрирани и лекувани.

Както беше посочено в обзора, DSM IV изисква всички диагнози да са базирани на симптоми, които са клинично значими. Понятието „праг на клинична значимост“ обаче става все по-неясно в контекста на ППС, защото те, без да минават този праг, стават клинично значими, когато се комбинират със социална дисфункция и/или неефективни стратегии за справяне.

В крайна сметка възниква и фундаменталния въпрос за ролята на личността относно възникването и персистирането на резидуалните депресивни симптоми, включително и тези с подпрагов характер. Този въпрос се усложнява от факта, че всеки симптом причинява субективен дистрес, а равнището на този дистрес зависи както от самия симптом, така и от особености на личността, която го преживява. В такъв контекст, резидуалните подпрагови симптоми са едновременно субклинични състояния и част от личността. За да конкретизираме възможните подходи за разрешаването на този въпрос, ние проучихме личностовия профил на пациентите с РДР и БАР депресия, и на второ място, връзката на личностовите черти с резидуалните подпрагови симптоми. Допълнително избрахме два представителни симптома на подпраговата депресия-тревожност и анхедония, за да оценим връзката им с определени личностови черти, както и общата им тежест върху подпраговата депресия.

Като анализ на получените резултати можем да кажем, че съществуват статистически достоверни разлики между пациентите с биполярна и монополярна депресия.

По отношение на домейнът Невротизъм, групата с РДР показва значимо по-висок резултат, сравнена с биполярните пациенти. Във всички съществуващи проучвания по темата, повечето от които са разгледани в обзора на литературата по въпроса се доказва, че пациентите с депресия имат по-висок невротизъм, отколкото общата популация. Доказано е, че високият невротизъм се свързва с тревожност и депресивност и при биполярни и при униполярни пациенти. Различията между двете групи пациенти вероятно произлизат от съчетанието на повече от една личностова особеност.

При биполярните пациенти се отчитат сигнификантно по-високи стойности в два други домейна-екстравертност и отвореност към нов опит. В проучванията по темата се отчита, че тези две характеристики са свързани с по-висок риск от мания и

зависимост към ПАВ, но също така се свързват и с по-добро функциониране и по-бързо възстановяване до преморбидното ниво. В описаните изследвания се открива пряка връзка между тези два домейна и наборът от успешни стратегии за справяне на индивида, които от своя страна се оказват свързани с по-пълноценните ремисии, с по-малко резидуални симптоми.

Набелязаните разлики между двете групи пациенти, по отношение на различната степен на изразеност на определени личностови черти като невротизъм, екстравертност и отвореност към нов опит, вероятно е част от обяснението за различната динамика на депресивните епизоди при пациенти с рекурентна и биполярна депресия.

Както бе демонстрирано чрез корелационният и регресионният анализ на получените резултати, най-силно влияние за съществуването на подпратовата депресия при РДР имат симптомите на тревожност. Този факт е потвърден от почти всички проучвания по темата, които доказват, че симптомите на тревожност влошават протичането на депресията-забавят ремисията и често персистират като резидуални подпратови или надпратови симптоми.

Второто по сила влияние върху ППС при униполярни депресии е свързано с личностната характеристика невротизъм. Това влияние също е потвърдено в проучванията до момента. В почти всички изследвания се открива значима връзка между невротизмът и симптомите на тревожност, както и между невротизмът и симптомите на депресия. Невротизмът, като черта на личността се явява „усилващ“ фактор за симптомите на депресия и тревожност. Слабо значимо е причинно-следственото влияние на анхедонията при групата пациенти с рекурентна депресия.

При биполярни пациенти обаче, нещата не стоят по същия начин. Най-силната връзка между подпратовата депресия при БАП се открива със симптома анхедония, който е измерен по скалата HDRS. Подобна връзка бе отчетена и при пациентите с рекурентна депресия, но тя е значително по-слаба.

На второ място е връзката между подпратовата депресия и тревожността (психична и соматична), а на трето място е връзката с личностовата черта невротизъм. Тези две корелации са сходни с отчетените корелационни връзки при рекурентна депресия, но са различно подредени по сила и степен на влияние.

Оказва се, че подпратовите симптоми в рамките на резидуална подпратова депресия при биполярни пациенти са свързани на първо място с депресивното разстройство, и едва след това със специфики на личността.

По отношение на биполярните пациенти, в анализа на резултатите фигурират още два фактора, които оказват влияние върху подпратовата депресия, и това са екстроверсията, като личностова черта и стратегиите за справяне. Те обаче имат обратна корелация с подпратовите симптоми. Този анализ е потвърден в още няколко проучвания по темата, които разглеждат екстроверсията като черта, обратна на невротизма, и която се свързва с повече „работещи“ стратегии за справяне със стрес, по-благоприятен ход на депресивните епизоди, както и с качества като комуникативност, отвореност, радост от живота, веселост, но пък често е посочвана като пряко свързана с по-резки промени в афекта, повече манийни фази и смесени състояния.

В обобщение на казаното дотук по отношение на ролята на личността във произхода и съществуването на подпратовите симптоми можем да изтъкнем, че:

1. Тревожността има силна положителна корелация с личностната черта невротизъм, и силна обратна връзка с екстраверсията.

2. Високият невротизъм предопределя повече резидуални ППС, свързани с депресия и тревожност.

3. Отвореността към нов опит, асертивността и съзнателността като черти на личността, оценявани чрез „Голямата петорка“ не са свързани със появата и „поддържането“ на ППС.

Както твърдят редица изследователи, РДР и БАР са хетерогенни заболявания с различни субтипове и големи личностови вариации. Поради това, тези заболявания имат различна динамика и прогноза при различните пациенти. Големият въпрос, който винаги стои е, дали могат да се установят някои надеждни фактори, които да конкретизират тази хетерогенност. В тази връзка ние заложихме на личностовия фактор и поведенческите модели (стратегии за справяне), от които се очертаха някои предиктори на хода на болестта.

Освен това, регистрираната от нас връзка между личностни черти и резидуалната подпрагова депресия подсказва, че някои, а може би и всички ППС имат двойна генеза- биологична и психологична, като може би относителният дял на тези фактори е различен при различните симптоми. Специално при тревожните симптоми, ролята на личностовата предиспозиция оказва може би водещо значение.

От всичко казано до тук, следва един важен извод, и той е, че психологичната терапия има основно място в комплексното лечение на резидуалните подпрагови симптоми при депресия в рамките на афективни разстройства.

Ограничения

1. В проследяването са включени сравнително малък брой пациенти, което е ограничение за търсенето на по-детайлни вътрегрупови различия (напр. в ремисия на 90-ти ден, или в депресия на 180-ти ден).

2. Интервалът от 3 месеца, през който се проследяват пациентите е прекалено дълъг, за да се улови «финната» динамика на афективните разстройства. Ако данните се събираха на по-къс интервал (например 1 месец), това би допринесло за по-детайлни изследвания и анализи. Цялото време на проследяването, което бе заложено да обхване 6 месеца, е достатъчно да покрие времевите критерии за ремисия, но при по-продължителен период на проследяване бихме разполагали с данни, които да обхващат и периода на възстановяването.

3. Не се изследват симптомите от обратната полярност при БАР в епизод и в ремисия, чието наличие в диапазона на подпрагова или надпрагова изява ще даде светлина за депресивните смесени състояния.

ПРИНОСИ

1. ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път е проведено проспективно, лонгитудинално проучване с проследяване за 6 месеца на динамиката на РДР и БАР след индексен депресивен епизод.

2. Разработена е методология на проучването и на тази основа е конструиран специфичен изследователски подход с оценъчни и самооценъчни клинични и психологични инструменти.

3. Разработен е по-детайлно проблема за подп्राговите симптоми при РДР и БАР и са получени собствени данни за спецификата и значението на ППС в протичането на ремисията и възстановяването след епизод на депресия.

4. Проследена е еволюцията на подп्राговите и надп्राговите симптоми в сравнителен план при РДР и БАР депресия.

5. Очертани са важни различия в протичането на рекурентната и биполарната депресия, както и факторите, допринасящи за това, което спомага за развитието на въпроса за краткосрочната и средносрочната прогноза при тези разстройства.

6. За първи път в психиатрични проучвания у нас се използва петфакторния модел на личността (NEO-PIP), с помощта на който се откриват корелации между личностовите черти и резидуалната подпорова депресия и се очертава личностния профил на пациентите с рекурентна и биполарна депресия.

7. Относно произхода на резидуалните подпорови симптоми, анализа на данните показва, че тревожността и анхедонията имат двойна детерминираност, като тревожността корелира в по-голяма степен с определени личностови черти, отколкото анхедонията.

2. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР.

1. Доказана е ролята на резидуалните ППС за релапсите и рецидивите при РДР и БАР депресия. Това показва важноста на диагностицирането и лечението на подпоровите резидуални симптоми.

2. Описани са и са приложени клинични методи за регистриране и оценка на ППС, което би могло да намери приложение в обичайната клинична практика.

3. Тъй като данните показват, че психологичните фактори имат определено значение за произхода и спецификата на резидуалните подпорови симптоми, това определя и важноста на психологичната терапия в комплексното лечение на афективните разстройства.

4. Нашите данни потвърждават, че личностният невротизъм има важна роля в персистирането на тревожните симптоми в ремисия при рекурентна депресия и по-малко при биполарна депресия, а екстраверсията се свързва с по-пълноценни ремисии и по-малко резидуални симптоми. Това отчасти обяснява и по-затегнатия ход на протичане на рекурентните депресии, с по-трудно постигане на пълноценна ремисия.

5. Тъй като рекурентните подпорови симптоми водят до повече релапси и рецидиви, а от там и до по-висока цена за обществото и пациентите, в здравната политика по отношение на психичните разстройства трябва да бъдат предприети съответните действия - обучителни, организационни и финансови за справяне с проблема.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

- 1. Мандова Р., Г. Попов. Какво се случва с пациентите след депресивен епизод? *Мединфо*, 7, 2013, стр 38-44
- 2. Попов Г., Р. Мандова, Терапевтичен мениджмънт на рекурентни подпрагови симптоми при голямо депресивно разстройство. *Неврология и психиатрия*, бр3, 2013, стр 55-63
- 3. Попов Г., Р. Мандова, Клинична идентификация и оценка на подпрагови симптоми при афективни разстройства. *Неврология и психиатрия*, бр2, 2012, стр 45-53
- 4. Popov G., R. Mandova, Subthreshold symptoms in affective disorders: Methodological challenges. in: *Psychopathology. Theory, perspectives and future approaches.* (ed. D. Stoyanov), Nova Biomedical, NY, 2012, p 137-148
- 5. Мандова Р., Цената на подпраговите симптоми при афективни разстройства, XX Конференция на БПА, 2-4.11.2012, Боровец, резюмета
- 6. Мандова Р., XXI Конференция на БПА, 18-20.10.2013, Зл. Пясъци, резюмета