

**Praca oryginalna***Original paper*

JANUSZ RYBAKOWSKI, MARYLA TUSZEWSKA, MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK

**Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji odpornej na leczenie za pomocą litu lub lamotriginy (badania wstępne)***Augmentation of antidepressant drugs in treatment-resistant depression with lithium or lamotrigine (preliminary study)*

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

**Cel pracy:** Dodanie litu do leków przeciwdepresyjnych jest uznaną strategią postępowania w przypadku niezadawalającego efektu terapeutycznego. Lamotrigina jest lekiem normotymicznym nowej generacji o wyraźnym działaniu przeciwdepresyjnym, w odniesieniu do którego stwierdzono również możliwości potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Celem niniejszej pracy była ocena potencjalizacji, za pomocą litu lub lamotriginy, dwóch leków przeciwdepresyjnych: paroksetyny i wenlafaksyny w depresji lekoopornej.

**Metody:** Badaniem objęto 42 pacjentów (11 mężczyzn i 32 kobiety), w wieku 20-67 (średnio 47) lat z depresją lekooporną w przebiegu choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej. Wszyscy pacjenci przebyli co najmniej 2 nieskuteczne kuracje przeciwdepresyjne. Lekiem bezpośrednio poprzedzającym dodanie litu i lamotriginy była albo paroksetyna w dawce do 60 mg/dobę, albo wenlafaksyna w dawce do 300 mg/dobę, stosowane przez okres 4 tygodni. Dodanie litu (stężenie 0,6-0,8 mmol/l) lub lamotriginy (200 mg/dobę) następowało w sposób randomizowany.

**Wyniki:** Nasilenie depresji przez rozpoczęciem podawania litu lub lamotriginy wynosiło w skali Hamiltona 18-42 (średnio 25 punktów). Dodanie litu lub lamotriginy przez okres 4 tygodni spowodowało istotne zmniejszenie objawów depresji (średnia redukcja nasilenia objawów o 19 punktów). Nie stwierdzono różnic skuteczności leczniczej między osobami, którym dodawano lit lub lamotriginę, natomiast w całej grupie chorych większa skuteczność dotyczyła chorych leczonych uprzednio wenlafaksyną. Nie stwierdzono zależności między efektem potencjalizacji a rodzajem depresji (choroba jedno- lub dwubiegunowa), długością trwania choroby oraz długością epizodu depresyjnego.

**Wnioski:** Wyniki niniejszej pracy wskazują na podobną skuteczność litu i lamotriginy w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych. Potencjalizacja taka jest bardziej skuteczna, jeżeli któryś z tych leków dodaje się do wenlafaksyny aniżeli do paroksetyny.

**SUMMARY**

**Aim:** The addition of lithium to antidepressant drugs is recognized strategy in case of suboptimal therapeutics results. Lamotrigine is a new generation mood stabilizer exerting distinct antidepressant effect and possible augmentation of antidepressant drugs. The aim of this study was an assessment of augmentation by lithium or lamotrigine of two antidepressant drugs: paroxetine and venlafaxine, in treatment-resistant depression.

**Methods:** The study was performed on 42 patients (11 men, 32 women), aged 20-67 (mean 47) years with treatment-resistant depression in the course of unipolar or bipolar affective illness. All patients had at least two ineffective courses of antidepressant treatment. The drug immediately preceding lithium or lamotrigine addition was either paroxetine, in the dose up to 60 mg/day, or venlafaxine, in the dose up to 300 mg/day, given for 4 weeks. The addition of lithium (concentration 0.6-0.8 mmol/l) or lamotrigine, 200 mg/day, was randomized.

**Results:** The intensity of depression before lithium or lamotrigine addition was on Hamilton Depression Scale 18-42 (mean 25) points. The addition of lithium or lamotrigine for 4 weeks resulted in a significant reduction of depressive symptoms (on the average by 19 points). No differences in therapeutic effectiveness were observed between patients added lithium or lamotrigine, however, in the whole group, better efficacy was obtained in venlafaxine than in paroxetine-treated

patients. No correlation was found between the effectiveness of potentiation and type of depression (unipolar or bipolar), duration of illness and duration of depressive episode.

**Conclusions:** The results of this study point to similar augmentation efficacy of lithium and lamotrigine. Such augmentation is more effective if added to venlafaxine than to paroxetine.

---

**Słowa kluczowe:** depresja lekooporna, potencjalizacja, lit, lamotrygina, wenlafaksyna, paroksetyna

**Key words:** treatment-resistant depression, augmentation, lithium, lamotrigine, venlafaxine, paroxetine

---

## WSTĘP

Oporność depresji na leczenie farmakologiczne stanowi jeden z najistotniejszych problemów współczesnej psychofarmakologii. Po 6 tygodniach właściwie przeprowadzonego leczenia przeciwdepresyjnego poprawę, definiowaną jako redukcję 50% lub więcej wyjściowego nasilenia depresji w skali depresji Hamiltona (HDRS), uzyskuje się u 70% pacjentów, natomiast tylko u 30% uzyskuje się remisję, definiowaną jako 7 punktów lub mniej w skali HDRS (Souery i wsp, 1999). Wyniki badania przeprowadzonego w naszym kraju wskazują, że tylko około połowa chorych z pierwszym epizodem depresji osiąga stan remisji po 6 miesiącach: odpowiednie odsetki dla chorych z drugim lub trzecim i więcej epizodem depresji wynoszą 2/5 i 1/3 pacjentów (Rybakowski i wsp, 2004). Po pierwszym leczeniu przeciwdepresyjnym u 30-40% chorych nie obserwuje się poprawy, a u połowy z tych ostatnich nie ma również poprawy po drugim leczeniu (Adli i wsp, 2002).

Celem poprawy skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego stosuje się różne metody potencjalizacji. Od 1981 roku opisywane są korzystne efekty dodania litu do leków przeciwdepresyjnych (DeMontigny i wsp, 1981). Pierwsza publikacja na ten temat w piśmiennictwie polskim ukazała się kilka lat później (Rybakowski i Matkowski, 1987). W roku 1992 polscy badacze wykazali, że skuteczna potencjalizacja za pomocą litu występuje u >50% pacjentów z depresją lekooporną i jest większa w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwu- niż jednobiegunowej (Rybakowski i Matkowski, 1992). Dziesięć lat później Bauer i wsp. (2002) dokonali meta-analizy prac związanych z potencjalizacją litem, obejmujących łącznie 803 pacjentów z depresją, w której wykazali, że u 50% osób poddanych takiej procedurze występuje poprawa w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia.

Lamotrygina jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji, w odniesieniu do którego stwierdzono własności leku normotymicznego. Ketter i wsp. (2003) zaproponowali kwalifikację lamotryginy jako „*mood stabilizer from below*”, ponieważ działa ona silniej w odniesieniu do bieguny depresyjnej niż maniakalnego choroby afektywnej dwubiegunowej.

Stwierdzono działanie terapeutyczne lamotryginy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (Bourne i wsp., 2006) i depresji krótkotrwałej nawracającej (Ravindran i Ravindran, 2007). Wykazano również możliwość potencjalizacji przez lamotryginę leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej (Guitierrez i wsp., 2005; Nierenberg i wsp., 2006). Ostatnie badania kontrolowane nie w pełni jednak potwierdzają istotne działanie przeciwdepresyjne lamotryginy (Calabrese i wsp., 2008) lub jej działanie potencjalizujące w znacznym stopniu efekt leków przeciwdepresyjnych (Santos i wsp., 2008).

Celem niniejszej pracy było porównanie skuteczności litu i lamotryginy w depresji lekoopornej, podanych w sposób randomizowany pacjentom otrzymującym wenlafaksynę lub paroksetynę.

## METODA

W badaniu uczestniczyło 42 pacjentów (11 mężczyzn i 32 kobiety) w wieku 20-67 (średnio 47) lat z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Długość choroby wynosiła 1-33 lata (średnio 13±9 lat), a długość obecnego epizodu depresyjnego 2-12 miesięcy (średnio 5±3 miesiące).

Wszyscy pacjenci spełniali kryteria depresji lekoopornej, ponieważ po zastosowaniu u nich co najmniej 2 prawidłowo prowadzonych kuracji przeciwdepresyjnych (lek przeciwdepresyjny stosowany w odpowiednich dawkach, przez okres co najmniej 4 tygodni) nasilenie depresji, mierzone 17-itemową skalą depresji Hamiltona, wynosiło co najmniej 18 punktów (18-42, średnio 25 punktów).

Lit i lamotryginę dodawano do kuracji przewdepresyjnej w sposób randomizowany. Lekiem bezpośrednio poprzedzającym dodanie litu i lamotryginy były: paroksetyna w dawce do 60 mg/dobę (23 pacjentów) albo wenlafaksyna w dawce do 300 mg/dobę (19 pacjentów), stosowane przez okres minimum 4 tygodni. Po dodaniu litu lub lamotryginy lek przeciwdepresyjny kontynuowano w dawce niezmięnionej,

a stan psychiczny oceniano za pomocą skali depresji Hamiltona, co tydzień przez okres 4 tygodni.

Węglan litu podawano początkowo w dawce 750 mg/dobę. Po oznaczeniu stężenia litu po 1. tygodniu leczenia dawka była korygowana, aby uzyskać stężenie w granicach 0,6-0,8 mmol/l. Lamotryginę zwiększano stopniowo od 25 mg/dobę, dochodząc do dawki 100 mg/dobę w pierwszym tygodniu leczenia i 200 mg/dobę w drugim tygodniu leczenia.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

**WYNIKI**

Wśród badanych pacjentów, u 12 lit dodawano do wenlafaksyny, a u 10 do paroksetyny. Lamotryginę dodawano do wenlafaksyny u 7 pacjentów, a do paroksetyny u 13 pacjentów. W całej grupie pacjentów po 4 tygodniach średnie nasilenie objawów depresji wynosiło 6 punktów w skali Hamiltona (średnie zmniejszenie o 19 punktów).

Na rycinie 1. przedstawiono porównanie przebiegu nasilenia objawów depresji u osób, u których stosowano lit lub lamotryginę.

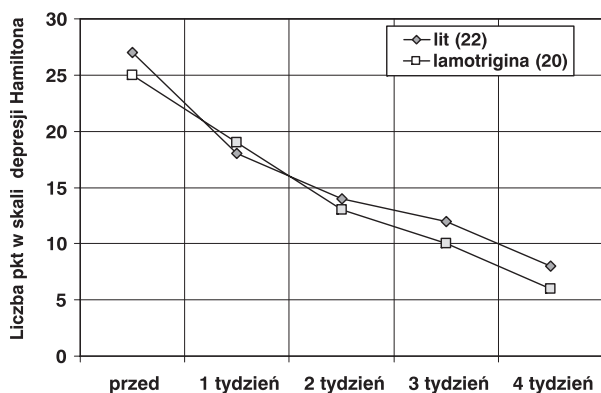
Jak widać, nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności potencjalizacji pomiędzy litem i lamotryginą.

Na rycinie 2. przedstawiono porównanie przebiegu nasilenia objawów depresji u osób, u których potencjalizację litem lub lamotryginą stosowano w odniesieniu do paroksetyny lub wenlafaksyny.

Potencjalizacja była istotnie bardziej skuteczna w odniesieniu do wenlafaksyny niż do paroksetyny. Różnica w nasileniu objawów chorobowych była istotna, począwszy od 2. tygodnia dodania litu lub lamotryginy.

W tabeli 1. przedstawiono odsetki pacjentów, u których uzyskano remisję, określaną jako liczba punktów 7 i mniej w skali Hamiltona.

**Rycina 1.** Przebieg nasilenia objawów depresji u osób otrzymujących w celu potencjalizacji lit lub lamotryginę



**Tabela 1.** Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję (HDRS ≤ 7 punktów) po 2 i 4 tygodniach potencjalizacji litem lub lamotryginą

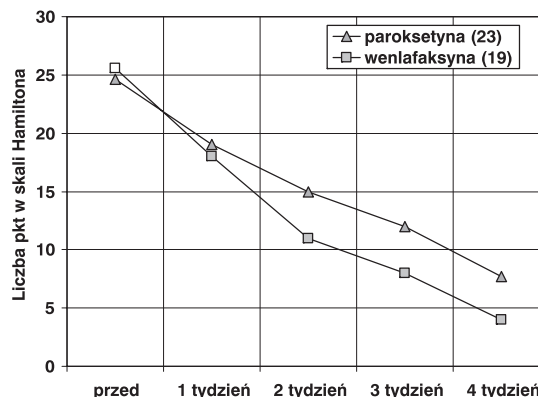
	Liczba pacjentów	Po 2 tygodniach	Po 4 tygodniach
Potencjalizacja litem	22	3 (14%)	10 (45%)
Potencjalizacja lamotryginą	20	3 (15%)	12 (60%)
Potencjalizacja paroksetyny	23	1 (4%)	10 (43%)
Potencjalizacja wenlafaksyny	19	5 (26%)*	12 (63%)

\* – różnica wenlafaksyna vs paroksetyna znamienna p<0,05

Jak wynika z tabeli, nie było różnic ani po 2, ani po 4 tygodniach potencjalizacji w zakresie odsetka pacjentów, jacy uzyskali remisję po dodaniu litu lub lamotryginy. Odsetek ten, zarówno po 2, jak i po 4 tygodniach był istotnie wyższy u osób, u których potencjalizacja była poprzedzona kuracją wenlafaksyną aniżeli paroksetyną.

W dalszym etapie dokonano porównania skuteczności potencjalizacji mierzonej jako różnica w nasileniu depresji w skali Hamiltona przed i po 4 tygodniach dodania litu lub lamotryginy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej jedno (22 pacjentów) i dwubiegunowej (20 pacjentów). Nie stwierdzono istotnej różnicy między tymi grupami pacjentów. Wartości w chorobie afektywnej jednobiegunowej wynosiły 20±7, a w chorobie afektywnej dwubiegunowej 18±7. Nie stwierdzono również korelacji między obniżeniem liczby punktów w skali Hamiltona a długością choroby (r=0,11), jak również między długością trwania epizodu depresyjnego przed procedurą potencjalizacji (r = -0,03).

**Rycina 2.** Przebieg nasilenia objawów depresji w trakcie potencjalizacji litem lub lamotryginą u pacjentów uprzednio leczonych paroksetyną lub wenlafaksyną



Procedura potencjalizacji była dobrze tolerowana przez pacjentów. U żadnego z nich nie wystąpiły poważne objawy niepożądane, w szczególności takie, jak zespół serotoninowy po dodaniu litu lub wysypka skórna przy wprowadzaniu lamotriginy.

## OMÓWIENIE

Wyniki niniejszej pracy mogą wskazywać na podobną skuteczność litu i lamotriginy w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych. W niniejszym badaniu stwierdzono również, że potencjalizacja jest bardziej efektywna, jeżeli któryś z tych leków dodaje się do wenlafaksyny niż do paroksetyny.

Istnieje szereg doniesień w piśmiennictwie dotyczących dodania litu do kuracji wenlafaksyną lub paroksetyną. Walter i wsp. (1998) opisują korzystne efekty dodania litu do wenlafaksyny u osoby młodocianej, natomiast Bertschy i wsp. (2003) uzyskali po 4 tygodniach odpowiedź terapeutyczną u 4/13 pacjentów, u których dodano lit. Istnieją też opisy zespołu serotoninowego po dodaniu litu do kuracji wenlafaksyną (Mekler i Woggon, 1997; Adan-Manes i wsp., 2006). Natomiast Fagiolini i wsp. (2001) zwracają uwagę na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego po dodaniu paroksetyny do kuracji litem. W naszym badaniu u żadnego z pacjentów, którym dodano lit, nie stwierdzono oznak zespołu serotoninowego.

Mniej jest doniesień dotyczących dodania lamotriginy do dwóch wspomnianych leków. Normann i wsp. (2002) badając 40 pacjentów, którym dodano lamotriginę do paroksetyny stwierdzili korzystny efekt potencjalizujący tego leku. U trzech wystąpiły objawy uboczne takie jak neutropenia (2) i wysypka skórna (1). W innych badaniach, opisujących potencjalizację lamotriginą, nie wyszczególniano leków przeciwdepresyjnych. W piśmiennictwie istnieje również opis ciężkich powikłań po jednoczesnym nadużyciu wenlafaksyny i lamotriginy (Peano i wsp, 1997).

W kilku pracach porównywano terapeutyczne działanie wenlafaksyny i paroksetyny, jak również ich działanie potencjalizacyjne w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych. W randomizowanym badaniu porównawczym u pacjentów w starszym wieku z depresją lekooporną wykazano istotnie lepsze działanie wenlafaksyny w porównaniu z paroksetyną (Mazeh i wsp, 2007), co może korespondować z wynikami uzyskanymi w naszej pracy. Natomiast porównanie dodania paroksetyny i wenlafaksyny do leków normotymicznych w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, którego dokonali Vieta

i wsp. (2002) nie wykazało istotnych różnic między oboma lekami.

Wyniki naszego badania są zgodne z rezultatami ostatnich prac, porównujących działanie litu i lamotriginy w potencjalizacji jednobiegunowej depresji lekoopornej oraz w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II, w których nie stwierdzono różnic w skuteczności tych dwóch leków (Schindler i Anghelescu, 2007; Suppes i wsp., 2008). Ostatnio wykazano również, że dodanie lamotriginy do litu, stosowanego w celu terapii depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jest istotnie bardziej skuteczne niż dodanie placebo (Van der Loos i wsp., 2008).

Badanie nasze miało charakter randomizowany, natomiast nie było kontrolowane podawaniem placebo, co może stanowić jego ograniczenie. Wskazuje ono jednak na podobną skuteczność litu i lamotriginy w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych, przy czym zarówno lit, jak i lamotrigina były bardziej efektywne, jeżeli były dodawane do wenlafaksyny, w porównaniu z paroksetyną.

Podsumowując, wyniki niniejszej pracy wskazują na podobną skuteczność litu i lamotriginy w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych. Potencjalizacja taka jest bardziej skuteczna, jeżeli któryś z tych leków dodaje się do wenlafaksyny niż do paroksetyny.

## Informacja na temat źródeł finansowania oraz możliwego konfliktu interesów.

**Praca nie była finansowana. Jeden z autorów (JR) podaje, że pełnił funkcję konsultanta oraz wygłaszał wykłady sponsorowane przez następujące firmy farmaceutyczne: Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo, Janssen-Cilag, Lundbeck, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis i Servier.**

## PIŚMIENNICTWO

1. Adan-Manes J, Novalbos J, Lopez-Rodriguez R, Ayuso-Mateos JL, Abad-Santos F. Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 397-400.
2. Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, Müller-Oerlinhausen B, Mackert A. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 782-789.
3. Bauer M, Forsthoef A, Baetge C, Adli M, Berghofer A, Dopfmer S i wsp. Lithium augmentation therapy in refractory depression – update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 132-139.
4. Bertschy G, Ragama-Pardos E, Ait-Ameur A, Muscionico M, Faure S, Roth L. Lithium augmentation in venlafaxine non-responders: an open study. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 314-317.



5. Bourne E, Nierenberg A, Geddes J, Adams B, White R, Nanry K i wsp. Lamotrigine for acute treatment of bipolar depression: a retrospective pooled analysis of response rates in 3 randomized trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9 (suppl.1): S107-S108.
6. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thomson TR, Ascher JA i wsp. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10: 323-333.
7. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-256.
8. Fagiolini A, Busse DJ, Frank E, Houck PR, Luter JF, Kupfer DJ. Tolerability of combined treatment with lithium and paroxetine in patients with bipolar disorder and depression. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 474-478.
9. Guitierrez RL, McKercher RM, Galea J, Jamison KL. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. *CNS Spectr* 2005; 10: 800-805.
10. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 484-495.
11. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, Zemishlani H, Barak Y. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 371-375.
12. Mekler G, Woggon B. A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 272-273.
13. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ i wsp. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 210-216.
14. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 337-344.
15. Peano C, Leikin JB, Hanashiro PK. Seizures, ventricular tachycardia, and rhabdomyolysis as a result of ingestion of venlafaxine and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 704-708.
16. Ravindran LN, Ravindra AV. Lamotrigine in the treatment of recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 121-123.
17. Rybakowski J, Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i leków przeciwdepresyjnych w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 115-120.
18. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropharmacol* 1992; 2: 161-165.
19. Rybakowski JK, Nawacka D, Kiejna A. One-year course of the first vs. multiple episodes of depression – Polish naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 258-263.
20. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 187-190.
21. Schindler F, Angheliescu ID. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 179-182.
22. Souery D, Amsterdam J, deMontigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O i wsp. Treatment-resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropharmacol* 1999; 9: 83-91.
23. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA i wsp. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2008; 111: 334-343.
24. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A i wsp. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508-512.
25. Walter G, Lyndon B, Kubb R. Lithium augmentation of venlafaxine in adolescent major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 457-459.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Janusz Rybakowski*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*tel 61-8475087; fax 61-8480392; e-mail: [rybakows@wlpk.top.pl](mailto:rybakows@wlpk.top.pl)*

---