

Jerzy Landowski

Leczenie skojarzone depresji

Katedra i I Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

Streszczenie

Omówiono najczęściej stosowane i sprawdzone metody leczenia skojarzonego zespołów depresyjnych. Zwrócono uwagę na niebezpieczeństwo interakcji lekowych. Możliwość ich wystąpienia należy uwzględniać przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia skojarzonego.

I. Wstęp

Załączony do „Standardów i algorytmów postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych” (21) słownik leczenie skojarzone (kombinowane) definiuje jako „stosowanie przez dłuższy czas dwóch (niekiedy trzech) leków psychotropowych w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego...”. Tym pożądanym efektem w przypadku zespołu depresyjnego jest najczęściej jego ustąpienie, czasami szybsze osiągnięcie tego celu, niekiedy tylko złagodzenie pewnych objawów, które wchodzi w skład zespołu bądź towarzyszą podjętemu leczeniu. Autorzy słownika dodają: „...należy unikać stosowania leczenia kombinowanego, jeżeli nie ma istotnych wskazań.” Równoczesne stosowanie dwóch czy kilku leków związane jest w mniejszym lub większym stopniu z możliwością wystąpienia między nimi interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych, czy obu łącznie. Interakcje takie mogą być pożądane, co stanowi uzasadnienie podjętego leczenia skojarzonego (np. w przypadku potencjalizacji działania jednego leku przez drugi), bądź niepożądane. Możliwość wystąpienia tych ostatnich stanowi o ryzyku podjętej kuracji. Zawsze jest ono obecne. Z tego powodu leczenie skojarzone stosujemy jedynie w uzasadnionych sytuacjach.

Z cytowanej definicji wynikają istotne rady praktyczne. Przed podjęciem decyzji o leczeniu skojarzonym i jego wyborze:

- 1) należy wcześniej jasno ustalić, czy jest ono odpowiednie do założonego celu,
- 2) przeanalizować możliwość niepożądanych interakcji,
- 3) rozważyć alternatywne metody osiągnięcia tego celu, w tym zoptymalizowanie dotychczasowej terapii.

Natomiast w trakcie leczenia lekarz powinien pamiętać o możliwości wystąpienia niepożądanych interakcji.

Metody kojarzenia leków możemy pod względem ich celów podzielić na (30):

- 1) leczenie dodatkowe,
- 2) leczenie łączne,
- 3) potencjalizacja (wzmaganie) działania leku przeciwdepresyjnego.

II. Leczenie dodatkowe

Celem leczenia dodatkowego jest usunięcie szczególnie nasilonych objawów zespołu depresyjnego lub związanych z leczeniem objawów niepożądanych.

Leki przeciwdepresyjne swoje działanie syndromolityczne wykazują po dłuższym okresie utajenia, trwającym co najmniej 2 tygodnie. Pełną remisję osiąga się jeszcze później. Stąd niekiedy w początkowym okresie leczenia wypływa potrzeba zastosowania leku o działaniu symptomolitycznym. Najczęściej w tym celu stosowane są benzodiazepiny, które zmniejszają doraźnie niepokój, lęk, poprawiają sen. Część lekarzy chętniej podaje nieduże dawki neuroleptyków o działaniu sedatywnym.

Na początku leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny (SI-5HT) (szczególnie fluoksetyną) pojawia się niekiedy lęk, niepokój, akatyżja. Aby zapobiec tym objawom coraz częściej podaje się równocześnie benzodiazepiny.

Wspomagające leczenie symptomolityczne winno być prowadzone jak najkrócej. W przypadku stosowania benzodiazepin istnieje niebezpieczeństwo uzależnienia, zmiany przebiegu zespołu depresyjnego na przewlekły (16), interakcji farmakokinetycznych z równocześnie stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym. Szczególnie należy pamiętać o zahamowaniu metabolizmu niektórych benzodiazepin przez SI-5HT, co wymaga zastosowania niższych niż zwykle dawek tych pierwszych.

Leki neuroleptyczne o działaniu sedatywnym cechują się szerokim profilem działania receptorowego. Łączenie ich nawet w niewielkich dawkach z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) może dawać niekorzystne interakcje farmakodynamiczne (np. sumowanie się efektów cholinolitycznych, kardiotoxycznych), zwłaszcza w pewnych grupach chorych (np. u osób w podeszłym wieku). Za szczególnie niebezpieczne pod tym względem uważane jest łączenie TLPD z tiorydazyną, chlorprotiksenem (22). Bezpieczniejsza jest lewomepromazyna. Interakcje farmakokinetyczne, z uwagi na stosowane w tych przypadkach niskie dawki neuroleptyków, nie stanowią znaczącego zagrożenia, trzeba jednak o nich pamiętać (hamowanie metabolizmu TLPD przez neuroleptyki, czy metabolizmu neuroleptyków przez SI-5HT).

Każdy z leków przeciwdepresyjnych poza wspólnym dla całej grupy działaniem syndromolitycznym wykazuje specyficzne dla siebie natychmiastowe działanie symptomolityczne (np. poprawiające sen, sedatywne itd.). Warto o tym pamiętać i wybrać od razu pod tym względem lek właściwy. Nie będzie wówczas potrzeby stosowania leczenia dodatkowego.

III. Leczenie łączne

O leczeniu łącznym mówimy, gdy każdy z zastosowanych leków działa na inne obszary patologii czy psychopatologii. Stosujemy je często w:

- 1) depresjach somatogennych (obszary: somatyczny i depresji),
- 2) depresji z objawami psychotycznymi (obszary: depresji i psychotyczny).

Depresje somatogenne wymagają przede wszystkim leczenia podłoża somatycznego. Nierzadko konieczne jest równoczesne podanie leku przeciwdepresyjnego. W takich sytuacjach musimy pamiętać o możliwych interakcjach lekowych. Omówienie ich nie należy do zakresu niniejszego opracowania. Warto jedynie wspomnieć, iż możliwość wystąpienia interakcji farmakodynamicznych jest większa przy stosowaniu TLPD lub innych leków o szerokim profilu działania receptorowego, z kolei farmakokinetycznych – przy stosowaniu SI-5HT.

W leczeniu depresji z objawami psychotycznymi zalecane jest łączne stosowanie TLPD z neuroleptykiem (21). Skuteczność tej metody porównywalna jest z zabiegami elektrowstrząsowymi (EW) (17). Wydaje się przewyższać leczenie samym tylko tymoneuroleptykiem. Daje zdecydowanie lepsze wyniki od stosowania wyłącznie samego TLPD czy samego neuroleptyku (1, 27). W połączeniu takim najczęściej stosowane są spośród TLPD: amitryptylina (dawka: 150–215 mg), dezipramina (150–200 mg), z neuroleptyków: perfenazyna (30–50 mg), haloperidol (8–20 mg) (1). W Polsce najchętniej stosowana jest pernazyna.

Duża skuteczność łącznego stosowania TLPD z neuroleptykiem w depresji psychotycznej wiązana jest z równoczesnym działaniem aż na trzy układy: noradrenergiczny, serotonergiczny i dopaminergiczny. Niektórzy sądzą, iż w depresjach psychotycznych skuteczne są dopiero wysokie stężenia TLPD w organizmie. Neuroleptyk, hamując odpowiednie izoenzymy CYP450, zwalnia metabolizm leku trójpierścieniowego i w ten sposób zwiększa jego stężenie, a w rezultacie skuteczność. Proponuje się, aby przed podjęciem leczenia skojarzonego u chorych z depresją psychotyczną stosować sam TLPD w dawce maksymalnej i przez odpowiednio długi okres (9 tygodni) (9, 11).

Wspomniana powyżej interakcja farmakokinetyczna między neuroleptykami a TLPD, odpowiedzialna zdaniem niektórych za skuteczność takiego skojarzenia, może niejednokrotnie być niebezpieczna. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne cechuje niska wartość tzw. wskaźnika leczniczego (stosunek dawki toksycznej do terapeutycznej), co oznacza, iż łatwo można je przedawkować i przekroczyć ich bezpieczne stężenie w organizmie. Szczególnie o to łatwo przy równoczesnym ich stosowaniu z neuroleptykami, które, jak wspomniano, hamują metabolizm TLPD. Należy zatem zachować ostrożność, stopniowo ustalać dawki leków, kierując się obecnością i nasileniem objawów ubocznych wywoływanych przez TLPD. O ile to możliwe, zaleca się monitorowanie stężenia TLPD w osoczu krwi. Konieczne jest indywidualne dawkowanie obu leków. Należy unikać gotowych preparatów, zawierających

neuroleptyk z tymoleptykiem, które są oferowane na rynku farmaceutycznym. Aby uniknąć objawów wynikających z interakcji farmakodynamicznych, bezpieczniej jest stosować lek przeciwpsychotyczny o wąskim zakresie działania receptorowego (np. perfenazynę, haloperydol, z atypowych – risperidon).

Ocena skuteczności łącznego podawania SI-5HT z neuroleptykami w stosunku do depresji psychotycznej wymaga dalszych badań. Stosunkowo dobre wyniki osiągnięto lecząc fluoksetyną z perfenazyną czy paroksetyną z haloperidolem. Łączenie tych dwóch grup leków wymaga ostrożności ze względu na interakcje farmakokinetyczne: hamowanie metabolizmu neuroleptyków przez SI-5HT. Spośród SI-5HT najbezpieczniejsze zdają się: citalopram i se-tralina.

Zaleca się kontynuację podawania neuroleptyku z tymoleptykiem jeszcze w okresie leczenia stabilizującego. Po 6 miesiącach można stopniowo odstawić neuroleptyk (1). Konieczność dłuższego stosowania neuroleptyków wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia powikłań, w tym późnych dyskinez. Pewne nadzieje na ich uniknięcie można wiązać z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Nie dysponujemy na razie wynikami udokumentowanych prób klinicznych dotyczących takich skojarzeń. Interesujące wydaje się połączenie SI-5HT z lekami przeciwpsychotycznymi atypowymi: wzrost transmisji serotonergicznej przy zablokowaniu receptorów 5-HT_{2A+C} może wzmocnić przekazanie poprzez receptor 5-HT_{1A} . To ostatnie uważa się za związane z działaniem przeciwdepresyjnym. Przy tych połączeniach również istnieje niebezpieczeństwo interakcji farmakokinetycznej: hamowane przez SI-5HT izoenzymy CYP450 metabolizują atypowe leki przeciwpsychotyczne.

IV. Potencjalizacja (wzmaganie) działania leku przeciwdepresyjnego

Wspomniany we Wstępie słownik dołączony do „Standardów i algorytmów postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych” (21) metody potencjalizacji leku przeciwdepresyjnego określa jako „...służące wzmaganie działania leku przeciwdepresyjnego, którego stosowanie nie przynosi oczekiwanego efektu...mechanizm potencjalizacji może zależeć od interakcji na poziomie farmakokinetycznym, farmakodynamicznym lub wiązać się z jednym i drugim...”

Z reguły główny mechanizm potencjalizacji opiera się na interakcji farmakodynamicznej. Mechanizmy farmakokinetyczne są czymś dodatkowym i niekoniecznie niezbędnym – np. wzrost stężenia leku łatwiej osiągnąć i kontrolować zwiększając dawkę leku niż hamując jego metabolizm. Mogą natomiast być przyczyną niezamierzonych powikłań. Także interakcje farmakodynamiczne, zamierzone i odpowiedzialne za proces potencjalizacji, mogą, gdy nie są dostatecznie kontrolowane, prowadzić do powikłań. Przykładem może być pojawienie się zespołu serotoninowego przy próbie potencjalizacji transmisji serotonergicznej z inhibitorami monoaminoooksydazy.

Z powodu zawsze obecnej możliwości wystąpienia niepożądanych interakcji metodę potencjalizacji stosujemy, gdy monoterapia nie przynosi efektu, tzn. w przypadku braku dostatecznej skuteczności leku przeciwdepresyjnego. Potencjalizacja jest jedną z metod używanych w przypadku depresji lekoopornej obok zamiany na inny lek, zabiegów elektrowstrząsowych (21, 30). Nie ma jednolitych poglądów co do tego, kiedy podjąć strategię potencjalizacji. „Standardy” (21) zalecają w przypadku depresji ciężkiej dołączenie soli litu, gdy już pierwszy stosowany TLPD nie przynosi efektu, w przypadku depresji lekkiej czy umiarkowanej – po drugiej nieskutecznej kuracji. Inni autorzy wymagają podjęcia co najmniej trzech prób monoterapii (w tym jednej z TLPD). Ostatnio podkreśla się, iż nie ilość uprzednich kuracji, a ocena skuteczności stosowanego leku przeciwdepresyjnego powinna decydować o podjętej taktyce (30). Przy braku efektu pozytywnego (poprawa poniżej 20% w 17-punktowej skali depresji Hamiltona) proponuje się alternatywną monoterapię, metodę potencjalizacji w przypadku częściowej poprawy (32), oczywiście po co najmniej 6-tygodniowym okresie leczenia (w tym w dawce maksymalnej przez ostatnie 2 tygodnie).

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu potencjalizacji koniecznie trzeba wykluczyć wszelkie inne możliwe przyczyny braku dostatecznej odpowiedzi na lek nim stwierdzimy lekooporność (19, 25, 30) (tabela 1). Przede wszystkim należy ustalić powtórnie, czy diagnoza zespołu depresyjnego jest właściwa, czy współistnieją inne zaburzenia psychiczne, somatyczne, których obecność jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i wymaga leczenia innych obszarów patologii (zastosowanie leczenia łącznego, czy innych leków przeciwdepresyjnych). Obecność zaburzeń osobowości czyni również rokowanie niekorzystnym i wymaga innych pozafarmakologicznych oddziaływań. Należy również ocenić prawidłowość dotychczasowego leczenia: dawkowanie (w przypadku TLPD, jeżeli jest to możliwe, stężenie leku w osoczu), jego czas, wybór leku w zależności od obrazu klinicznego (depresja ciężka – TLPD, atypowa – SI-5HT, moklobemid). Należy również upewnić się, czy pacjent zażywa regularnie i we właściwych dawkach zalecony lek (26). W takich przypadkach psychoedukacja, zredukowanie objawów ubocznych mogą usunąć pozorną lekooporność (3).

W piśmiennictwie można spotkać wiele propozycji potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Większość z nich (nie wszystkie) przedstawiono

Tabela 1. Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu metody potencjalizacji:

- weryfikacja diagnozy
- współistniejące schorzenia (oś I i II, somatyczne)
- ocena dotychczasowego leczenia:
 - dawka
 - czas
 - efekt kliniczny
 - zdyscyplinowanie pacjenta

Tabela 2. Metody potencjalizacji leku przeciwdepresyjnego

<ul style="list-style-type: none"> ● sole litu ● hormony tarczycy ● pindolol ● buspiron ● leki przeciwpadaczkowe ● łączenie leków przeciwdepresyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> ● leki psychostymulujące ● rezerpina ● leki przeciwpsychotyczne ● hormony płciowe ● związki hamujące oś PPN ● niefarmakologiczne: deprywacja snu, fototerapia
---	--

w tabeli 2. Tylko niektóre zyskały akceptację ze względu na swoje udowodnione bezpieczeństwo i skuteczność (niekiedy podawaną w wątpliwość). Zostaną one w skrócie przedstawione poniżej.

1. *Potencjalizacja solami litu*

Spośród obecnie stosowanych metod potencjalizacji jest ona najbardziej popularna i akceptowana. Doczekała się szeregu omówień zbiorczych (między innymi: 14, 23, 31).

Mechanizm potencjalizacji nie jest dokładnie zidentyfikowany. Wiąże się go z działaniem wzmagającym transmisję serotonergiczną, inni tłumaczą go wpływem na mechanizmy wewnątrzkomórkowe związane z wtórnymi przekaźnikami.

Sole litu wykazują działanie potencjalizujące wobec wszystkich leków przeciwdepresyjnych. Najwięcej prac, w tym porównawczych z placebo, dotyczy TLPD. Wykazano efekt potencjalizujący także w stosunku do mianseryny, SI-5HT, inhibitorów monoaminoooksydazy (zarówno odwracalnych jak i nieodwracalnych), również leków nowszych, np. wenlafaksyny (34).

Lek przeciwdepresyjny należy stosować w dawkach terapeutycznych, sole litu – w dawkach używanych w terapii profilaktycznej lub nieco niższych.

Czasami dodanie soli litu do leku przeciwdepresyjnego przynosi efekt pozytywny już w ciągu pierwszych 48 godzin (u 37% pacjentów). Nierzadko trzeba na niego czekać dłużej. Potencjalizację solami litu należy stosować przez okres 6 tygodni, nim można uznać ją za nieskuteczną (14).

W około 50% (od 24 do 78%) przypadków potencjalizacja solami litu przynosi pozytywny efekt. Lepsze wyniki można uzyskać u osób z chorobą afektywną dwubiegunową i łagodniejszym nasileniem zespołu (24). Nie potwierdzono sugestii, aby potencjalizacja solami litu była mniej skuteczna w przypadku leków działających prawie wyłącznie na układ noradrenergiczny.

Rzadko obserwowano powikłania przy stosowaniu soli litu z TLPD. Połączenie to należy uznać (za wyjątkiem kojarzenia z kломipraminą) za bezpieczne. Ostrożności wymaga podawanie soli litu z SI-5HT czy inhibitorami monoaminoooksydazy (szczególnie tzw. nieodwracalnymi, które w Polsce nie są stosowane) ze względu na możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego. Kojarzenie takie należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, a sole litu wprowadzać stopniowo. Zaleca się utrzymywanie stężenia jonów litu poniżej poziomu terapeutycznego.

2. Potencjalizacja hormonami tarczycy

Skojarzone podawanie leków przeciwdepresyjnych z hormonami tarczycy ma swoją długą historię. Metoda ta ma swoich zwolenników (13), pojawiają się również głosy sceptyczne (5).

Mechanizm potencjalizacji hormonami tarczycy nie jest jasny. Tłumaczy się go uwrażliwianiem układu noradrenergicznego na działanie leku przeciwdepresyjnego, regulującym wpływem na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca, która w zespołach depresyjnych jest zaburzona.

Metoda doczekała się wielu omówień (między innymi: 13, 31). Większość badań związanych z potencjalizacją hormonami tarczycy dotyczy leków trójpierścieniowych. Nieliczne dotyczą SI-5HT, inhibitorów monoaminooksydazy. W przypadkach tych skojarzenie z trójiodotyroniną (T3) okazało się również skuteczne.

Dołączenie hormonów tarczycy do leku przeciwdepresyjnego jest stosunkowo bezpieczne. Należy zachować ostrożność przy schorzeniach sercowo-naczyniowych. Niekiedy mogą one stanowić przeciwwskazanie dla tego skojarzenia.

Dawka trójiodotyroniny nie powinna przekraczać 50 μg , optymalna wynosi 20 μg . Wystarczy podawać hormon raz dziennie. Przy takich dawkach rzadko pojawiają się objawy uboczne. Niekiedy obserwuje się bóle głowy, bezsenność. L-tyroksyna jest zdecydowanie rzadziej stosowana z powodu mniejszej skuteczności (12). Jej dawka 50 μg dziennie może czasami być za wysoka.

Efekt kliniczny obserwuje się po krótkim czasie: 7–14 dniach, rzadziej dopiero po 3 tygodniach. Wobec braku pozytywnego efektu po tym czasie stosowanie hormonów tarczycy należy przerwać. W przypadku skuteczności należy je kontynuować przez większą część leczenia podtrzymującego.

Skuteczność tej metody oceniana jest na 25–100%. Wydaje się być porównywalna z potencjalizacją solami litu (13).

Potencjalizacja trójiodotyroniną jest szczególnie skuteczna w przypadkach tzw. utajonej niedoczynności tarczycy, którą stosunkowo często spotyka się u chorych z zespołami depresyjnymi i w tej grupie chorych jest zdecydowanie wskazana. Efekt potencjalizacji obserwowano jednak również u osób z eutyreozą – tylko tacy kwalifikowani byli do badań, których wnioski przedstawiono powyżej.

3. Potencjalizacja pindololem

Pindolol jest znany głównie jako antagonist receptoru β . Posiada jednak również właściwości antagonistyczne w stosunku do somatodendrycznego autoreceptora 5-HT_{1A}. Ten ostatni efekt związany jest z aktywacją neuronów serotonergicznymi. SI-5HT w początkowym okresie swego działania hamują wychwyt serotoniny, która z kolei działając agonistycznie na wspomniane autoreceptory, powoduje zahamowanie aktywności neuronów serotonergicznymi. W późniejszym etapie dochodzi do zmian adaptacyjnych i aktywność

neuronów wzrasta. W początkowym okresie jednak ulega ona nawet zmniejszeniu, co wydłuża okres pojawiania się ich efektu przeciwdepresyjnego. Podanie równoczesne pindololu powoduje od razu wzrost aktywności układu serotonergicznego i przyspieszenie związanego z tym efektu klinicznego. Te rozważania teoretyczne stały się podstawą do wprowadzenia leczenia skojarzonego z SI-5HT, także inhibitorów monoaminooksydazy z pindololem (2).

Dotychczasowe wyniki prób klinicznych (7) wskazują, iż dodanie pindololu z pewnością przyspiesza wystąpienie efektu klinicznego leków działających na układ serotonergiczny (SI-5HT, inhibitory MAO). W niektórych przypadkach wydaje się również znosić oporność na te leki.

Potencjalizacja pindololem, co wynika z mechanizmu jego działania, skuteczna jest jedynie w stosunku do leków o działaniu na układ serotonergiczny, a więc głównie SI-5HT, inhibitorów MAO, być może także niektórych TLPD (szczególnie klomipraminy), co wymaga sprawdzenia. Nie daje efektu w przypadku leków pozbawionych praktycznie wpływu na układ serotonergiczny, np. dezipraminy (6).

Przeciwwskazania do stosowania pindololu wynikają z jego działania blokującego receptor β : astma, zaburzenia przewodnictwa m. sercowego itd.

Zalecana dawka wynosi 2,5 mg trzy razy dziennie, w podeszłym wieku dwa razy. U większości pacjentów poprawa jest już widoczna w pierwszym tygodniu leczenia. Brak efektu po 2 tygodniach jest sygnałem do przerywania leczenia i uznania go za nieskuteczne. W przypadku skuteczności pindolol winien być podawany z lekiem przeciwdepresyjnym aż do wystąpienia remisji, a następnie odstawiany stopniowo o 2,5 mg co tydzień.

Ocena potencjalizacji pindololem wymaga dalszych badań. Wciąż nie jest pewne, czy jedynie przyspiesza wystąpienie efektu terapeutycznego, czy jest skuteczna w lekooporności.

4. Potencjalizacja buspironem

W patogenezie zespołów depresyjnych istotną rolę wydaje się odgrywać osłabienie przeżywalności poprzez receptor serotonergiczny 5-HT_{1A}. Buspiron jest agonistą tego receptora i wykazuje pewne działanie przeciwdepresyjne. Nie można go jednak określić mianem leku przeciwdepresyjnego.

Ostatnio pojawiły się interesujące doniesienia o potencjalizującym działaniu tego leku w przypadkach lekooporności na SI-5HT, a także klomipraminę (29).

Potencjalizujące działanie buspiron wykazuje w dawce 15–30 mg dziennie. Niekiedy zachodzi konieczność zwiększenia dawki do 60 mg.

Połączenie buspironu z SI-5HT jest bezpieczne, a jego tolerancja dobra (8).

5. Potencjalizacja lekami przeciwpadaczkowymi

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych łącznie z przeciwdepresyjnymi nie jest rzadkością w praktyce lekarskiej. Brak jednak systematycznych i zaplanowanych

badania kliniczne nad tego typu skojarzeniami (10). Pojedyncze doniesienia, obserwacje kliniczne sugerują korzystne efekty tego połączenia w depresjach lekoopornych. Dotyczą one karbamazepiny, pochodnych kwasu walproinowego.

Karbamazepina, walproniany, także gabapentyna, lamotrygina wykazują same pewne właściwości przeciwdepresyjne. Efekt ten związany jest najprawdopodobniej z ich działaniem na szereg mechanizmów neurofizjologicznych, także biochemicznych. Niektóre z nich mogą odgrywać istotną rolę w mechanizmach potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych.

Mówiąc o lekach przeciwpadaczkowych nie sposób nie zwrócić uwagi na ich potencjalne działania toksyczne, możliwości licznych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, w tym oczywiście przeciwdepresyjnymi. Należy o tym pamiętać stosując takie połączenia.

6. Łączenie leków przeciwdepresyjnych

Poszczególne grupy leków przeciwdepresyjnych różnią się pomiędzy sobą mechanizmami działania farmakologicznego. Połączenie leków o różnych mechanizmach może przynieść lepsze efekty kliniczne. Rozumowanie to leży u podstaw stosowania w depresjach lekoopornych równocześnie dwóch leków przeciwdepresyjnych. Połączenia te możemy podzielić na:

- 1) połączenie dwóch odrębnych mechanizmów, które wzajemnie uzupełniają się w swoim działaniu przeciwdepresyjnym,
- 2) połączenia oparte na interakcjach farmakodynamicznych, gdzie mechanizm działania jednego leku wzmacnia mechanizm działania drugiego.

Do pierwszej grupy należą często przytaczane w literaturze połączenia leków, z których jeden działa na układ serotonergiczny, drugi – na noradrenergiczny. Osiąga się w ten sposób maksymalne działanie przeciwdepresyjne, które winno obejmować oba układy. Przykładem takiego połączenia jest równoczesne stosowanie klomipraminy (leku o działaniu serotonergicznym, szczególnie gdy podawany jest w infuzjach dożylnych) z maprotyliną (lekiem o działaniu noradrenergicznym) (15). Ostatnio szczególnie popularne pod tym względem są połączenia SI-5HT z TLPD o działaniu głównie noradrenergicznym (dezypamina) (18, 31). Próby kliniczne z zastosowaniem tych połączeń są bardzo trudne pod względem metodycznym i ich wyniki często trudno zinterpretować. SI-5HT hamują (najslabiej citalopram i sertralina) metabolizm TLPD. Siła tego hamowania różnić się może znacznie u poszczególnych pacjentów. Trudno więc, jeżeli nie monitoruje się stężenia TLPD we krwi, osiągnąć optymalną jego dawkę. Nierzadko może dojść do znacznie nasilonych objawów niepożądanych, czy nawet powikłań. O tym powinno się pamiętać stosując tego typu połączenia: TLPD wprowadzać stopniowo, zwracając uwagę na możliwe objawy uboczne, które mogą wskazywać na przekroczenie poziomu optymalnego leku. Najlepiej gdy mamy możliwość oznaczenia stężenia leku w osoczu. Alternatywą dla tego typu połączenia jest ostatnio monoterapia wenlafaksyną czy milnacipranem, które w odpowiednich dawkach wykazują równie silne powinowactwo do

hamowania zwrotnego noradrenaliny, jak i serotoniny, a pozbawione są objawów ubocznych, które w przypadku TLPD związane są z działaniem na liczne receptory. Taka monoterapia jest zdecydowanie bezpieczniejsza.

Połączenia dwóch leków przeciwdepresyjnych, oparte na wzajemnie potęgujących się mechanizmach farmakodynamicznych, są z punktu widzenia teoretycznego interesujące, pod względem praktycznym jednak mogą być czasami niebezpieczne. Wymienić tu można jednoczesne stosowanie SI-5HT z inhibitorami MAO. Połączenie to prowadzi do wzmożonej transmisji serotonergicznej, co jest pożądanym efektem klinicznym w sensie działania przeciwdepresyjnego. Może być jednak również podłożem niebezpiecznego powikłania pod postacią zespołu serotoninowego.

Połączenie SI-5HT, które zwiększają transmisję w obrębie układu serotonergicznego z mianseryną, która jest antagonistą receptorów 5-HT_{2A} + C, powoduje, iż serotonina, której ilość wzrasta w przestrzeni synaptycznej, jeszcze bardziej wiąże się z receptorem 5-HT_{1A}, co nasila efekt przeciwdepresyjny. Zablokowanie przez mianserynę receptorów 5-HT₂ zmniejsza objawy uboczne (bezsennaść, niepokój), które mogą towarzyszyć początkowi kuracji SI-5HT. Niebezpieczeństwem tego połączenia jest nadmierny wzrost stężenia mianseryny w organizmie poprzez zablokowanie jej rozkładu przez inhibitory wychwytu serotoniny. Bezpieczniejszą alternatywą dla tego połączenia wydaje się terapia mirtazapiną – lekiem, który łączy w sobie mechanizmy działania SI-5HT i mianseryny.

Wszystkie omówione powyżej połączenia wymagają ostrożności ze względu na wspomniane już niebezpieczeństwo wystąpienia interakcji farmakodynamicznych i/lub farmakokinetycznych. Dlatego, jeżeli ich zastosowanie uznamy za konieczne, najlepiej rozpoczynać je w warunkach szpitalnych.

Tabela 3. Ocena wybranych strategii potencjalizacji (wg 28)

Strategia	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Tolerancja
Sole litu	+++	++	++
T3	+++	++	++
Pindolol	++	+	++
Buspiron	++	+++	+++
Leki przeciwpadaczkowe	+	+	++
Leki przeciwdepresyjne	+	+	+

Omówiono dotychczas zasadnicze metody potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Ich sumaryczną ocenę (za: 28) pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji przedstawia tabela 3.

7. Inne metody potencjalizacji

Pozostałe metody potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych, podane w tabeli 2, są znacznie rzadziej używane, a wskazania do ich zastosowania jeszcze nie ustalone.

Metoda kojarzenia leku przeciwdepresyjnego ze środkiem psychostymulującym stosowana jest od dawna. Dysponujemy bogatym piśmiennictwem na ten temat (20). Nie jest to metoda, którą można zalecić. Możliwość uzależnienia w krótkim czasie, wzrost tolerancji i jedynie przejściowy efekt przemawiają przeciwko stosowaniu takiej strategii, której skuteczność, mimo licznych na ten temat prac, nie została bezspornie udowodniona.

Dołączenie leku przeciwpsychotycznego zarezerwować lepiej tylko dla depresji psychotycznej. Wprowadzenie terapii hormonalnej wskazane jest u kobiet w okresie około- i menopauzalnym. Wymaga współpracy z endokrynologiem i nie zawsze daje dobre wyniki. Zastosowanie deksametazonu, czy ketokenazolu, inhibitora syntezy glukokortykoidów, ma charakter jedynie eksperymentalny i obarczone jest znacznym ryzykiem.

Wśród nefarmakologicznych metod warto wymienić deprywację snu i fototerapię. Opublikowane prace nie wykazały, aby deprywacja snu poprawiała efekt działania leku przeciwdepresyjnego (33). Fototerapia wydaje się posiadać to działanie, szczególnie, a może tylko w odniesieniu do depresji w przebiegu sezonowej choroby afektywnej (4).

Szczególnego omówienia, wykraczającego poza ramy niniejszego artykułu, jak i możliwości piszącego, jest wzajemny wpływ psychoterapii i leczenia farmakologicznego zespołów depresyjnych. Wydaje się, iż problem polega nie na tym, czy w przypadku lekooporności włączać psychoterapię, jeżeli nie była ona już wcześniej prowadzona, ale w jakiej formie. Czy ma to być terapia poznawczo-behawioralna, interpersonalna, psychodynamiczna, czy podtrzymująca? Zależy to od stadium i nasilenia epizodu depresyjnego, osobowości pacjenta i jego preferencji, aktualnych możliwości intelektualnych, zasadniczego problemu psychologicznego.

V. Podsumowanie

Monoterapia pozostaje nadal standardem w leczeniu zespołów depresyjnych. Leczenie skojarzone zarezerwować należy jedynie dla szczególnych postaci depresji, przypadków lekoopornych.

Przed podjęciem określonego leczenia skojarzonego należy zastanowić się, czy jest ono w danej sytuacji terapeutycznej metodą najbardziej skuteczną i bezpieczną. Celem niniejszego artykułu było usystematyzowanie pewnych informacji, które mogą pomóc w takich decyzjach. Nie daje on gotowych wskazówek, wyraźnych reguł postępowania, ponieważ na obecnym etapie wiedzy chyba nie jest to możliwe.

Piśmiennictwo

1. Amore, M., Giordani, L., Giorgetti, G., Zazzeri, N.: La terapia farmacologica della depressione psicotica. *Minerva-Psichiatr.*, 1996, 37, 29–33.
2. Artigas, F., Romero, L., de Montigny, C., Blier, P.: Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A} antagonists. *Trends Neurosci.*, 1996, 19, 378–383.
3. Basco, M.R., Rush, A.J.: Compliance of pharmacotherapy in mood disorders. *Psychiatric Annals*, 1995, 25, 269–270, 276–279.
4. Beauchemin, K.M., Hays, P.: Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed in-patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 95, 424–427.
5. Birkenhager, T.K., Vegt, M., Nolen, W.A.: An open study of T3 augmentation of tricyclic antidepressants in inpatients with refractory depression. *Pharmacotherapy*, 1997, 30, 23–26.
6. Blier, P., Bergeron, R., de Montigny, C.: Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16, 333–338.
7. Blier, P., Bergeron, R.: The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 16–23.
8. Bouwer, C., Stein, D.J.: Buspirone is an effective augmenting agent of SSRI's in severe treatment-refractory depression. *S. Afr. Med. J.*, 1997, 87, 534–537.
9. Coryell, W.: Psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, suppl. 3, 27–31.
10. Dietrich, D.E., Emrich, H.M.: The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 51–58.
11. Howarth, B.G., Grace, M.G.A.: Depression, drugs, and delusions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985, 42, 1145–1147.
12. Joffe, R.T., Singer, W.: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychol. Res.*, 1990, 32, 241–251.
13. Joffe, R.T.: The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 26–29.
14. Katona, C.L.E., Robertson, M.M.: Lithium augmentation in refractory depression. W: Honig, A., van Praag, H. M.: *Depression: Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances*. John Wiley & Sons, New York 1997, 413–425.
15. Kielholz, P.: Treatment for therapy-resistant depression. *Psychopathology*, 1986, 19, suppl. 11, 194–201.
16. Klerman, G.L.: The use of benzodiazepines in the treatment of depression. *International Drug Therapy Newsletter.*, 1986, 21, 37–38.
17. Nelson, E.B., McElroy, S.L.: Psychotic depression: a guide to drug choice. *CNS – Drugs*, 1997, 8, 457–473.
18. Nelson, J.C.: Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 65–68.
19. Nierenberg, A. A., Amsterdam, J. D.: Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 39–47.
20. Nierenberg, A. A., Dougherty, D., Rosenbaum, J. F.: Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 60–63.
21. Pużyński, S., Kalinowski, A., Kiejna, A., Koszewska, I., Landowski, J., Masiak, M., Rybakowski, J., Rzewuska, M., Wciórka J.: Standardy i algorytmy leczenia postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 15–27.
22. Pużyński, S.: Leczenie skojarzone depresji. W: Daniel, W. A. (red.): *Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych*. Instytut Farmakologii – Polska Akademia Nauk – Jagiellońskie Centrum Badań Medycznych, Kraków 1996, 3–15.
23. Rouillon, F., Gorwood, P.: The use of lithium to augment antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 32–39.

24. Rybakowski, J., Matkowski, K.: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1992, 2, 161–165. (18)
25. Schatzberg, A.F., Cole, J.O., Cohen, B.M., Altesman, R.J., Sniffin, C.M.: Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment. W: Davis, J.M., Maas, J. (red.): *The Affective Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1983, 73–85.
26. Sourey, D., Mendlewicz, J.: Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, suppl. 2, 13–18.
27. Spiker, D.G., Weiss, J.C., Dealy, R.S., Griffin, S.J., Hanin, I., Neil, J.F., Perel, J.M., Rossi, A.J., Soloff, P.H.: The pharmacological treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry*, 1985, 142, 430–436.
28. Sussman, N., Joffe, R.T.: Antidepressant augmentation: conclusions and recommendations. *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 59, suppl. 5, 70–73.
29. Sussman, N.: Anxiolytic antidepressant augmentation. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 42–48.
30. Thase, M.E., Howland, R.H., Friedman, E.S.: Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 5–12.
31. Thase, M.E., Rush, A.J.: Treatment-resistant depression. W: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (red.): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd., New York, 1995, 1081–1097.
32. Thase, M.E., Rush, A.J.: When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, suppl. 13, 23–29.
33. Van den Hoofdakker, R.H.: Total sleep deprivation: clinical and theoretical aspects. W: Honig A., van Praag, H.M. (red.): *Depression: Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances*. John Wiley & Sons, New York 1997, 563–589.
34. Walter, G., Lyndon, B., Kubb, R.: Lithium augmentation of venlafaxine in adolescent major depression. *Aust. New Zeland J. Psychiatry*, 1998, 32, 457–459.