

Jak najlepiej radzić sobie z depresją oporną na leczenie?

Paul Hicks, MD¹

Ximena Prieto Hicks, MD²

Heidi Meyer, MD¹

Catherine Shisslak, PhD¹

¹ Department of Family and Community Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA

² Psychiatry Residency Program, University Physicians Healthcare and Hospital at Kino, Tucson, Arizona, USA

How best to manage treatment-resistant depression?

The Journal of Family Practice 2010;59(9):490-497

Tłum. prof. dr hab. med. Łukasz Świącicki

Czy powinieneś dodać do już stosowanych leków lit, tyroksynę lub atypowy lek przeciwpsychotyczny? Ten artykuł pomoże Ci w podjęciu decyzji.

Zbyt często lekarze nie rozpoznają dużej depresji lub nie leczą jej odpowiednio.^{1,2} Nawet gdy zastosowane leczenie jest prawidłowe, niemal 34% pacjentów nie reaguje na nie.³ W Stanach Zjednoczonych częstość występowania tej choroby w okresie całego życia wynosi 16,2%, a każdego roku ponad 6% dorosłych doświadcza objawów dużej depresji.² Lekarze powinni zwiększyć starania, aby pomóc tym pacjentom.

Depresję oporną na leczenie definiuje się jako niemożność uzyskania remisji mimo prowadzenia stałej kuracji lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w odpowiedniej dawce przez 6-12 tygodni.⁴ Remisję definiuje się najczęściej jako zmniejszenie liczby punktów w jednej ze stosowanych skal do pomiaru nasilenia depresji – 17-elementowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HRSD17 – Hamilton Rating Scale of Depression) lub 16-elementowym Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (QIDS-SR16) o co najmniej 50% [w ten sposób definiuje się tak zwaną reakcję na leczenie, natomiast stwierdzenie remisji wymaga zmniejszenia liczby punktów w HRSD17 do 7 lub mniej; skala QIDS-SR16 nie jest stosowana w Polsce – przyp. tłum.]. Adekwatna dawka leku to najmniejsza skuteczna dawka, która nie powoduje działań niepożądanych na tyle poważnych, aby pacjent nie był w stanie ich tolerować.

Jakie są najlepsze możliwości leczenia depresji lekoopornej?

Szukając odpowiedzi na to pytanie, przeanalizowaliśmy wszystkie dostępne w bazach PubMed i Medline publikacje anglojęzyczne dotyczące badań, w których brały udział osoby dorosłe. Korzystaliśmy z takich terminów kluczowych jak *augmentation*, *antidepressants*, *major depression* (leczenie potencjalizujące, leki przeciwdepresyjne, duża depresja). Wykluczaliśmy badania, w których brali udział pacjenci ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi, chorobą afektywną dwubiegunową lub innymi poważnymi chorobami psychicznymi.

Zalecenia praktyczne

- U pacjentów z depresją oporną na leczenie dołączenie litu do kuracji pozwala w wielu przypadkach na uzyskanie remisji, jednak sole litu mają więcej działań niepożądanych niż wiele innych leków psychotropowych. **A**
- Farmakoterapia i terapia poznawcza to równie skuteczne metody wspomagające leczenie przeciwdepresyjne, jednak w przypadku terapii poznawczej potrzebny jest dłuższy czas, aby uzyskać remisję. **B**
- Skuteczność wielu leków stosowanych w terapii potencjalizującej jest podobna, ważne jest uwzględnienie w procesie decyzyjnym także innych czynników, takich jak koszt leku, działania niepożądane i preferencje pacjenta. **A**

Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

A Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją

B Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją

C Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

Na podstawie przeglądu znaleźliśmy argumenty przemawiające za stosowaniem kilku metod potencjalizujących (wzmacniających) u pacjentów z depresją oporną na leczenie (tabela). Były to w większości badania z randomizacją przeprowadzone niemal 20 lat wcześniej i niewolne od ograniczeń. Większość badań nie była przeprowadzona metodą ślepej próby, nie stosowano także konsekwentnie kontroli placebo. Były to na ogół badania obejmujące niewielkie grupy pacjentów (choć mimo małej mocy statystycznej wskazywały na skuteczność badanych leków) oraz względnie krótkie (na ogół 6-14 tygodni). W niewielu badaniach brano pod uwagę dłuższy czas lub przynajmniej rozwa-

Tabela. Porównanie leków stosowanych w terapii depresji lekoopornej

Lek/metoda leczenia	Odsetek remisji	Dawka początkowa	Dawka docelowa	Częstość występowania działań niepożądanych	Siła zaleceń (SOR)
Sole litu ⁵⁻⁹	53-60%	300 mg dwa lub trzy razy/24 h	Dawka 800-1500 mg i stężenie litu 0,5-1,0 mmol/l	>25%	A
Hormony tarczycy ¹⁰⁻¹³	25-59%	20-50 µg	Często identyczna z początkową	11-25%	A
Aryprazol ¹⁴⁻¹⁷	25-37%	2-5 mg	15-20 mg	16-25%	A
Olanzapina/fluoksetyna ¹⁸	25%	Dawka stała	Dawka stała	10-40%	A
Risperidon ¹⁹⁻²¹	25-71%	0,25-1 mg	0,5-3 mg	6-10%	A
Kwetiapina ^{22,23}	36-49%	25-200 mg	100-600 mg	>25%	B
Mirtazapina ²⁴	45%	15 mg	30 mg	6-10%	B
Terapia poznawcza ³⁴	23%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	0-5%	B
Kwas folinowy ²⁶	18%	15 mg	30 mg	11-25%	C
SAMe ²⁷	43%	800 mg	1600 mg	50%	C

SAMe – S-adenozyl-L-metionina; SOR – strength of recommendation

ziano zalecenia dotyczące ewentualnego stopniowego odstawienia dodatkowego leku po uzyskaniu remisji. Istotnym wyjątkiem od tej reguły było badanie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), które omówiono w dalszej części artykułu.⁵

Wyniki badań wskazują na kilka możliwości: lekarz może zmienić jeden lek przeciwdepresyjny na inny, wzmocnić działanie już stosowanego leku, dodając do niego inny (zazwyczaj niebędący lekiem przeciwdepresyjnym) lub całkowicie zmienić podejście terapeutyczne. Większość badań dotyczy wzmocnienia (potencjalizacji) terapii, dlatego skupimy się na tym zagadnieniu. Decyzje o zastosowaniu elektrowstrząsów, stymulacji nerwu błędnego lub innych metod nefarmakologicznych zapadają po konsultacji z psychiatrą, więc te metody nie zostaną omówione.

Sole litu: dobre wyniki, ale za cenę działań niepożądanych

Sole litu to jedne z najstarszych i najlepiej zbadanych leków.⁶⁻⁹ W większości badań oceniano lit w dobowej dawce 900 mg podawanej w trzech dawkach podzielonych i stopniowo zwiększanej (lub zmniejszanej) aż do uzyskania stężenia litu w surowicy w granicach 0,5 do 1,0 mmol/l. Niestety, podczas stosowania litu ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe niż podczas stosowania wielu innych leków psychotropowych (>25%).⁵⁻⁹ Wyniki badań wskazują, że lit jest skuteczny, jednak u pacjentów, u których zawiodły liczne kuracje przeciwdepresyjne, jego skuteczność jest mniejsza – w tej grupie remisję udaje się uzyskać jedynie u 12,5-15,9% chorych.¹⁰⁻¹¹

Hormony tarczycy mają tylko łagodne działania niepożądane

Podawanie niewielkich dawek hormonów tarczycy jest od kilkadziesiąt lat przyjętym sposobem postępowania u pacjentów z eutyreozą chorych na depresję lekooporną; odsetek remisji ocenia się na 25-59%.¹⁰⁻¹³ W większości badań stosowano niewielką stałą dawkę leku (25-50 µg/24 h); działania niepożądane były łagodne, a częstość ich występowania podobna do tej, jaką obserwuje się w przypadku placebo.¹³

Atypowe leki przeciwpsychotyczne: wiele plusów, ale problem może stanowić przyrost masy ciała

W terapii depresji lekoopornej atrakcyjną alternatywą dla typowych leków przeciwpsychotycznych są atypowe leki przeciwpsychotyczne. Wiąże się z nimi istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, późnych dyskinez i innych objawów motorycznych, natomiast istotnie zwiększone jest ryzyko przyrostu masy ciała, zaburzeń metabolizmu glukozy, dyslipidemii i hiperprolaktynemii.

Aryprazol jest jednym z dwóch leków dopuszczonych przez Food and Drug Administration do stosowania w terapii depresji lekoopornej. Wyniki badań wskazują, że wśród pacjentów stosujących ten lek odsetek remisji wynosi 25-37%, przy czym działania niepożądane występują u 16-25% chorych.¹⁴⁻¹⁶ Częstość występowania akatyzi, stanowiącej najpoważniejszy objaw niepożądany, można zmniejszyć, obniżając wstępną dawkę leku do 2,5 mg.¹⁷

Olanzapina połączona z fluoksetyną w preparacie złożonym jest drugim zarejestrowanym przez FDA lekiem przeciwpsycho-

tycznym w terapii depresji lekoopornej. Trivedi i wsp. wykazałi, że odsetek remisji u pacjentów stosujących ten lek wynosi 25,5%, a częstość występowania działań niepożądanych waha się od 10% do 40%.¹⁸

Rysperydon może pod względem skuteczności rywalizować ze wspomnianymi powyżej lekami, jednak jest stosowany w różnych schematach, które różnią się wielkością dawki początkowej i szybkością jej zwiększania, co sprawia, że trudno określić, który schemat jest najskuteczniejszy.¹⁹⁻²¹

Kwetiapina. Wyniki badań dotyczących skuteczności tego leku w terapii depresji lekoopornej nie są jednoznaczne. Jedną z przyczyn może być stosowanie bardzo różnych dawek leku – w niektórych badaniach dobowe dawki wynoszą 25-100 mg, w innych 150-600 mg.²² Zdaniem Bauera lek jest istotnie skuteczniejszy niż placebo (36% v. 24% remisji),²³ ale według Garakaniego²² nie ma takiej różnicy (odsetek remisji u pacjentów stosujących kwetiapinę – 49%, a w grupie stosujących placebo – 63%; w analizie uwzględniono wszystkie osoby zakwalifikowane do udziału w badaniu; podobny brak skuteczności stwierdzono również wówczas, gdy wyniki osób, które przedwcześnie przerwały udział w badaniu, nie były brane pod uwagę; $p < 0,29$). Garakani stwierdził także, iż u niemal 76% pacjentów występowały suchota w ustach, nadmierna sedacja lub inne działania niepożądane. Należy także wspomnieć o tym, że większość badań dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych jest sponsorowana przez firmy farmaceutyczne.

Mirtazapina nie została dobrze zbadana

Dane dotyczące mirtazapiny są niestety bardzo skąpe. W badaniu z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby po dodaniu jej do już stosowanego innego leku przeciwdepresyjnego obserwowano lepszą reakcję na leczenie niż w przypadku dołączenia placebo.²⁴ Jedną z zalet mirtazapiny jest łagodzenie dysfunkcji seksualnych, które mogą się pojawić w wyniku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).²⁵

Skuteczność kwasu foliowego i SAME także nie została dobrze zbadana

Niemal u 50% Amerykanów stwierdza się w ośrodkowym układzie nerwowym zmniejszone stężenie L-metylofolianu, który jest jednym z kluczowych kofaktorów w produkcji neuroprzekazników monoaminergicznych. Zmniejszone stężenie folianów w surowicy wiąże się z występowaniem depresji, jednak podawanie kwasu foliowego jako podstawowa metoda leczenia dużej depresji nigdy nie zostało dobrze zbadane, a zastosowaniu leku w terapii depresji lekoopornej poświęcono tylko jedno badanie przeprowadzone przez Alperta i wsp.²⁶ W badaniu otwartym bez grupy kontrolnej placebo badano skuteczność kwasu foliowego – aktywowanej formy kwasu foliowego. Uzyskany odsetek remisji wynosił 18% i nie okazał się istotnie wyższy niż uzyskany za pomocą placebo w innych badaniach.

Skuteczność S-adenozyl-L-metioniny (SAME) również oceniano w niewielu badaniach. W podobnym do poprzedniego otwartym badaniu bez grupy kontrolnej placebo Alpert stwierdził, że odsetek remisji u leczonych za pomocą SAME pacjentów z depresją lekooporną wyniósł 43%. Działania niepożądane wystąpiły u niemal połowy leczonych, a w 6,6% przypadków były przyczyną przedwczesnego przerwania kuracji.²⁷

Kwasy tłuszczowe omega-3: wyniki są niejednoznaczne

Dane dotyczące roli kwasów tłuszczowych omega-3 w terapii dużej depresji nie są jednoznaczne,^{28,29} a dowody na celowość stosowania tych związków w terapii depresji lekoopornej są ograniczone i budzą wątpliwości.³⁰ Dopóki nie uda się uzyskać bardziej spójnych i pewnych dowodów, trudno odpowiedzieć na pytanie, czy suplementacja tych związków może być korzystna.

Ćwiczenia fizyczne pomagają

Wyniki niektórych badań wskazują, że ćwiczenia fizyczne mogą wywierać zależny od dawki wpływ na leczenie depresji.³¹ Obecnie prowadzone jest badanie TREAD (Treatment with Exercise Augmentation for Depression), które ma udzielić odpowiedzi na pytanie, czy dzięki ćwiczeniom fizycznym można zwiększyć skuteczność leczenia depresji. Wstępne dane wskazują, że wykonywanie ćwiczeń aerobowych przez 30 minut dziennie przez większość dni w tygodniu może być skuteczne.^{32,33}

Terapia poznawcza pomaga pacjentom i nie ma działań niepożądanych

Badanie STAR*D wykazało, że stosowanie w leczeniu potencjalizującym terapii poznawczej jest równie skuteczne jak zastosowanie drugiego leku (odsetek remisji wynosił 23% v. 33%), przy czym terapia poznawcza wiązała się z małym odsetkiem działań niepożądanych.³⁴ Osiągnięcie remisji za pomocą terapii poznawczej zajmuje wyraźnie więcej czasu niż za pomocą dodanego leku (55 v. 40 dni). (Więcej danych można znaleźć w ramce „Czego dowiedzieliśmy się z badania STAR*D?”.) Warto także wspomnieć, że inni badacze porównujący terapię poznawczo-behawioralną i krótkotrwałą terapię wspierającą z farmakoterapią nie uzyskali podobnych wyników.³⁵

Stosowanie tych leków w potencjalizacji zasadniczego leczenia nie wydaje się skuteczne

Badano także kilka innych leków w terapii wzmacniającej depresji lekoopornej, nie stwierdzając jednak ich wpływu na odsetek remisji. Leki te to pindolol,³⁶ modafinil,³⁷ buspiron, lamotrygina,³⁸ środki psychostymulujące i estrogeny.

Należy brać pod uwagę działania niepożądane, koszt leczenia i preferencje pacjenta

W jaki sposób wybrać zatem metodę potencjalizacji? Standardowym postępowaniem jest dołączenie soli litu, co pozwala na uzyskanie dużego odsetka remisji, jednak skuteczność litu nie jest znacząco statystycznie większa niż skuteczność hormonów

tarczycy i terapii poznawczej. Kwetiapina, choć nie jest bardziej skuteczna, może zmniejszać nasilenie depresji szybciej niż lit.³⁹ Wyniki badania STAR*D wskazują, że wiele leków można stosować w terapii potencjalizującej z podobnym skutkiem.

W analizie końcowej lekarz rodzinny powinien brać pod uwagę także inne czynniki niż skuteczność. Trzeba pamiętać o kosztach leku i badań laboratoryjnych, preferencjach pacjenta, a także o działaniach niepożądanych. Największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wiąże się ze stosowaniem litu. Profil działań niepożądanych atypowych leków przeciwpsychotycznych jest korzystniejszy, a ich skuteczność jest porównywalna ze skutecznością terapii poznawczej. Trzeba jednak pamiętać, że potencjalne wady atypowych leków przeciwpsychotycznych, takie jak powodowanie zaburzeń metabolizmu glukozy, przyrostu masy ciała i niekorzystny wpływ na lipidogram, na ogół nie uwidoczniają się w badaniach krótkotrwałych. Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań długotrwałych w celu stwierdzenia, który z omawianych leków można uznać za lek I rzutu.

Kiedy trzeba zakończyć terapię?

Nadal nie ma definitywnej odpowiedzi na to pytanie. Wyniki badania STAR*D wskazują, że wystąpienie nawrotu lub pogorsze-

nia jest mniej prawdopodobne, gdy uzyskano pełną remisję, niż gdy uzyskano jedynie częściową reakcję. Czas do wystąpienia nawrotu waha się od 2,5 do 4,5 miesięcy i jest krótszy u pacjentów, którzy wymagali zastosowania dwóch lub większej liczby kuracji. Działania terapeutyczne podejmowane w tym okresie nie były nadzorowane, nie można więc z całą pewnością orzec, jaka była przyczyna nawrotu, wiadomo jednak, że takie czynniki, jak obciążenie związane z chorobą, poziom dochodów oraz przynależność do grupy etnicznej, wpływają na ciężkość objawów, odsetek remisji i częstość występowania nawrotów.^{40,41}

Nie jesteśmy w stanie ustalić optymalnego czy choćby preferowanego czasu, przez jaki należałoby stosować terapię potencjalizującą u pacjentów z depresją lekooporną, ale nie ma wątpliwości co do tego, że nawroty występują bardzo często i zwykle w krótkim okresie po uzyskaniu remisji.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów w odniesieniu do tego artykułu.

Adres do korespondencji: Paul Hicks, MD, Department of Family and Community Medicine, 1450 North Cherry Avenue, Tucson, AZ 85719, USA. E-mail: phicks@uph.org

Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

Czego dowiedzieliśmy się z badania STAR*D

Badanie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) jest interesujące ze względu na wielkość badanej grupy, sposób zaprojektowania i wpływ na praktykę leczenia depresji.⁵ Było to badanie wieloosrodkowe, w którym wzięło udział 3671 pacjentów z zaburzeniem depresyjnym nawracającym. Remisje oceniano na podstawie dwóch skal klinicznych: HRSD17 i QIDS-SR16*, a zdarzenia niepożądane były oceniane podczas każdej z wizyt. Nie uwzględniono grupy kontrolnej z zastosowaniem placebo, nie oceniano atypowych leków przeciwpsychotycznych ani innych niż farmakologiczne metod terapii, a zakres randomizacji był ograniczony.

Rycina poniżej ilustruje strukturę badania STAR*D. Na 1. poziomie wszyscy pacjenci byli leczeni cytalopramem. Osoby, u których nie uzyskano remisji, zachęcano, aby przeszły na 2. poziom, który obejmował trzy rodzaje działań: zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny, dołączenie leku do stosowanego dotychczas lub dołączenie terapii poznawczej do leku stosowanego dotychczas. Pacjenci sami wybierali metodę postępowania, a następnie losowo przydzielano im konkretny lek stosowany na tym poziomie. Lekami stosowanymi jako zamienniki cytalopramu były bupropion w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, sertralina, a także wenlafaksyna w postaci o powolnym uwalnianiu. Do potencjalizacji działania cytalopramu stosowano buspiron i bupropion. Terapię poznawczą stosowano jako jedyną metodę leczenia, w połączeniu z cytalopramem lub z cytalopramem i dodatkowo z bupropionem lub wenlafaksyną. Poziom 3. także obejmował zmianę leku i wzmocnienie; jako leki do zmiany kuracji wykorzystywano nortryptylinę lub mirtazapinę, jako leki do potencjalizacji lit lub hormony tarczycy (trijodotyroninę). Poziom 4. obejmował zmianę leku na tranilcyprominę lub wenlafaksynę w postaci o powolnym uwalnianiu w połączeniu z mirtazapiną.

Odsetek remisji wyniósł 36,8% na 1. poziomie, 30,6% na 2. poziomie, 13,7% na 3. poziomie i 13% na 4. poziomie. Skumulowany odsetek remisji wyniósł 67%. W grupie zmieniającej lek przeciwdepresyjny odsetki remisji na poziomach 2. i 3. były niższe niż w grupie z potencjalizacją (27% v. 35% na poziomie 2. i 10,7% v. 20,5% na poziomie 3.), jednak wielkość grup była zbyt mała dla stwierdzenia różnic istotnych statystycznie – liczebność badanej grupy okazała się zbyt mała dla stwierdzenia, czy lepszą strategią jest zmiana leku, czy potencjalizacja leczenia.

Na zakończenie warto podkreślić, że odsetek remisji w grupie osób leczonych przez lekarzy rodzinnych i w grupie leczonych przez specjalistów psychiatrów był podobny.⁴² Nie można jednak zapominać, że działania podejmowane w ramach STAR*D były strukturalizowane i zgodne z protokołem. Po randomizacji proces dostosowywania dawek był standaryzowany i oparty na nieadekwatnej reakcji na leczenie określonej za pomocą zwalidowanych skal oceny depresji. Wyniki leczenia były oceniane w sposób ujednolicony. Struktura badania może stanowić wytłumaczenie faktu uzyskiwania podobnej częstości remisji niezależnie od specjalności lekarza prowadzącego.

*17-elementowa Skala Oceny Depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale of Depression) oraz 16-elementowy Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report.

Rycina. Struktura badania STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)						
Poziom 1				Cytalopram		
Poziom 2	Zmiana leku			Potencjalizacja leczenia		
				Terapia poznawcza		
Poziom 2	Bupropion SR	Sertralina	Wenlafaksyna o zmodyfikowanym uwalnianiu	Terapia poznawcza	Cytalopram + terapia poznawcza	Cytalopram + bupropion Cytalopram + buspiron
Poziom 2a				Jeśli brak reakcji, zmiana na		
				Bupropion o powolnym uwalnianiu	Wenlafaksyna o zmodyfikowanym uwalnianiu	
Poziom 3	Zmiana leku			Potencjalizacja leczenia		
	Nortryptylina	Mirtazapina		Potencjalizacja za pomocą litu	Wzmocnienie za pomocą T ₃ (trijodotyroniny)	
Poziom 4	Zmiana leku					
	Tranilcypromina			Wenlafaksyna o zmodyfikowanym uwalnianiu + mirtazapina		

Piśmiennictwo:

- Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum B, et al. Chronic forms of major depression are still undertreated in the 21st century: systematic assessment of 801 patients presenting for treatment. *J Affect Disord* 2008;110:55-61.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-659.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients who required one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
- Cappiello A, McDougle CJ, Delgado PL, et al. Lithium and desipramine versus desipramine alone in the treatment of severe major depression: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:191-198.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166:80-86.
- Bauer M, Bschor T, Kunz D, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1429-1435.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387-393.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530.
- Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:92-95.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A metaanalysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848.
- Joffe RT, Sokolov ST, Levitt AJ. Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Can J Psychiatry* 2006;51:791-793.
- Berman RM, Fava M, Thase ME, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
- Trivedi MH, Thase ME, Fava M, et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1928-1936.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:156-165.
- Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1216-1220.
- Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2009;70:387-396.
- Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:21-30.
- Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:593-602.
- Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-214.
- Garakani A, Martinez JM, Marcus S, et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:269-275.
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:540-549.

24. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. Double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-188.
25. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:321-326.
26. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, et al. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:33-38.
27. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:661-664.
28. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-479.
29. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH et al. Depression in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1651-1657.
30. Peet M, Horrobin DE. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:913-919.
31. Mead GE, Morley W, Campbell P, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004366.
32. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, et al. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J Psychiatr Pract* 2006;12:205-213.
33. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, et al. TREAD: Treatment with Exercise Augmentation for Depression: study rationale and design. *Clin Trials* 2006;3:291-305.
34. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-752.
35. Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum BO, et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1178-1188.
36. Perry EB, Berman RM, Sanacora G, et al. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:238-243.
37. Rasmussen NA, Schröder P, Olsen LR, et al. Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Symptom Checklist (SCL-92). *Nord J Psychiatry* 2005;59:173-178.
38. 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.
39. Dorée JP, Des Rosiers J, Lew V, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007;23:333-341.
40. Lesser IM, Castro DB, Gaynes BN, et al. Ethnicity/race and outcome in the treatment of depression: results from STAR*D. *Med Care* 2007;45:1043-1051.
41. Lesser IM, Leuchter AF, Trivedi MH, et al. Characteristics of insured and noninsured outpatients with depression in STAR*D. *Psychiatr Serv* 2005;56:995-1004.
42. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Primary versus specialty care outcomes for depressed outpatients managed with measurement-based care: results from STAR*D. *J Gen Intern Med* 2008;23:551-560.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Marek Jarema
 III Klinika Psychiatryczna,
 Instytut Psychiatrii
 i Neurologii, Warszawa

Najważniejsze jest ustosunkowanie się do problemu tzw. depresji lekoopornej. Doświadczenie uczy, że nie jest to osobna kategoria diagnostyczna; nie została zresztą uwzględniona w żadnym liczącym się systemie klasyfikacyjnym. Trafniej jest mówić o chorych na depresję opornych na leczenie farmakologiczne. Jest to jednak określenie długie, dlatego w codziennej praktyce klinicznej godzimy się na stosowanie krótszego określenia depresja lekooporna.

Zjawisko to jest trudne do zdefiniowania, a różne subiektywnie stosowane kryteria utrudniają dodatkowo precyzyjne określenie, co w tym wypadku oznacza lekooporność. Przed kilkoma laty klinicyści opiekujący się chorymi na schizofrenii w Polsce zmuszeni byli do posługiwania się pojęciem schizofrenii lekoopornej, gdyż tylko w takim przypadku można było przepisać pacjentowi atypowy lek przeciwpsychotyczny na receptę z refundacją. Z konieczności, dla potrzeb kontroli poprawności przepisywania tych leków, opracowano więc definicję schizofrenii lekoopornej. Definicja ta była ułomna, ale

stanowiła pewien kompromis pomiędzy postępem wiedzy a wymogami administracyjnymi. Na szczęście przepisy zostały zmienione i lekarze nie muszą już diagnozować i rozpoznawać schizofrenii lekoopornej.

Uwagi te odnoszą się także do depresji lekoopornej. Wprawdzie nie jest to uznana kategoria diagnostyczna, ale w codziennej praktyce lekooporność stwierdza się, gdy pacjent był nieskutecznie leczony co najmniej dwoma lekami wskazanymi w danym zaburzeniu, najlepiej z różnych grup chemicznych, w odpowiednich dawkach i przez wystarczająco długi czas. Definicja ta wymaga doprecyzowania następujących określeń:

Leki z różnych grup – w odniesieniu do depresji są to selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI – *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*), inhibitory wychwytu serotoniny blokujące receptor serotoninowy (SARI – *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*), inhibitory monoaminooksydazy (I-MAO), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD).

Odpowiednia dawka – należy mieć pewność, że zastosowana dawka leku przeciwdepresyjnego nie była zbyt mała ani zbyt duża, ale że była dawką leczniczą. W praktyce oznacza to stosowanie leku w dawkach zalecanych przez producenta. Gdy stosowanie mniejszych dawek jest wskazane (u starszych osób, dzieci i młodzieży, pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby itp.), wymóg ten nie musi być zachowany.

Odpowiedni okres leczenia – czas wystarczający do tego, aby lek mógł zadziałać. Trudno jest tu ustalić obowiązującą ramy czasowe; niektórzy uważają, że okres ten powinien wynosić co najmniej 6-8 tygodni. Ważne jest, żeby nie wyrokować o lekooporności na podstawie próby leczenia trwa-

jącej kilka dni. Jeżeli okres leczenia był krótszy niż 6 tygodni, należy ustalić, czy skrócenie go wynikało z przyczyn medycznych (np. pogorszenie stanu pacjenta, wystąpienie powikłań po leczeniu), co uzasadnia przerwanie leczenia, a więc skrócenie oczekiwania na poprawę stanu chorego.

Opracowane przez nas standardy leczenia farmakologicznego depresji¹ pozwalają na wybór kilku opcji postępowania u chorych na depresję opornych na leczenie farmakologiczne. Najważniejsza decyzja to wybór pomiędzy zmianą leczenia przeciwdepresyjnego a potencjalizacją leczenia już stosowanego. Zależy ona od wielu czynników, m.in. od efektów i tolerancji dotychczasowej terapii. Jeżeli zauważono pewną (niewielką) poprawę i nie wystąpiły działania niepożądane, z reguły zaleca się strategię potencjalizacji. W przypadku braku poprawy albo złej tolerancji dotychczasowego leczenia wskazana jest raczej jego zmiana.

Strategia potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego wiąże się z koniecznością wyboru odpowiedniego leku. Najlepiej udokumentowane jest stosowanie w tym celu leków normotymicznych: soli litu, pochodnych kwasu walproinowego lub karbamazepiny. Ostatnio karbamazepinę stosuje się rzadziej w celu potencjalizacji z uwagi na ryzyko niekorzystnych interakcji (karbamazepina zmienia metabolizm niektórych leków przeciwdepresyjnych). Drugą grupą leków używanych do potencjalizacji są hormony tarczycy, ich skuteczność została udowodniona, ale mimo to w Polsce ich stosowanie z tego wskazania nigdy nie było popularne. Wiąże się to po części z faktem, że w piśmiennictwie opisywano stosowanie trijodotyroniny jako leku potencjalizującego działanie leków przeciwdepresyjnych, podczas gdy u nas dostępna jest tyroksyna. Trzecia grupa leków to atypowe leki przeciwpsychotyczne. Najlepiej udokumentowane jest stosowanie aripirazolu, kwetiapiny i olanzapiny. Należy jednak pamiętać, że w Polsce pacjentom chorym na depresję nie można przepisywać tych leków na receptę objętą refundacją, co utrudnia rozpowszechnienie tej strategii terapeutycznej. Gdy te metody potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych zawiodą, można stosować inne, słabiej udokumentowane strategie, np. dodawanie pindololu, kwasu foliowego, kwasów omega-3 itp.

Decydując się na zmianę leku przeciwdepresyjnego, należy kierować się zasadą, aby nowy lek miał odmienne cechy działania farmakologicznego niż lek dotychczas stosowany. Tak więc, gdy pacjent otrzymywał lek z grupy SSRI, wybiera się lek z innej grupy, np. SNRI lub I-MAO. Można oczywiście zastosować lek przeciwdepresyjny z tej samej grupy, ale ta strategia wydaje się mniej popularna; standardy, o których wspomniano wcześniej, jej nie zalecają.

U chorych z depresją opornych na leczenie farmakologiczne stosuje się czasami inne techniki terapeutyczne, np. elektrowstrząsy. O potrzebie takiego leczenia powinien jednak zdecydować psychiatra, jego rolą jest też odpowiednie pokierowanie taką terapią. Należy pamiętać, że w przypadku ciężkich depresji z nasilonymi myślami/tendencjami samobójczymi lub z urojeniami, leczenie elektrowstrząsami bywa terapią z wyboru.

W żadnym przypadku depresji leczenie nie powinno się ograniczać do farmakoterapii, należy stosować dodatkowo inne techniki, np. psychoterapię czy terapię rodzin. Jest to jednak zadanie dla osób profesjonalnie do tego przygotowanych. Lekarz powinien natomiast wskazać potrzebę takiej terapii i odpowiednio chorego pokierować.

Niezależnie od wybranej strategii, zanim uznamy, że depresja jest oporna na leczenie farmakologiczne, powinniśmy odpowiedzieć sobie na kilka pytań:

- Czy rozpoznanie depresji nie budzi wątpliwości?
- Czy dotychczas stosowane leki były lekami przeciwdepresyjnymi?
- Czy pacjent stosował się do zaleceń lekarskich i czy przyjmował leki według wskazań?
- Czy przyczyną braku poprawy nie jest współistniejące inne schorzenie, psychiczne lub somatyczne, w tym czy chory nie przyjmuje substancji psychoaktywnych?

To ostatnie pytanie jest coraz bardziej aktualne: substancje psychoaktywne (alkohol, środki odurzające, samowolnie przyjmowane leki lub inne substancje chemiczne) są coraz powszechniej stosowane przez chorych w celu łagodzenia objawów depresji lub w wyniku uzależnienia, które może leżeć u podłoża depresji.

Lekarze innej specjalności niż psychiatria często mają do czynienia z pacjentami chorymi na depresję. Pacjenci, odczuwając towarzyszące depresji dolegliwości fizyczne, zgłaszają się do internisty, neurologa, kardiologa czy lekarza rodzinnego. Inni pacjenci unikają z kolei wizyty u psychiatry, obawiając się stygmatyzacji. W przypadku pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne zasięgnięcie opinii konsultanta psychiatry wydaje się jednak celowe. Należy bowiem pamiętać, że przewlekająca się depresja oraz brak poprawy w czasie leczenia zwiększają ryzyko utrzymywania się złego stanu zdrowia, ale też ryzyko próby samobójczej, które w depresji zawsze istnieje.

Piśmiennictwo:

1. Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk, 2011.