

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych jako postępowanie uzupełniające w terapii dużej depresji odpornej na leczenie

George I. Papakostas, MD

Ocena potrzeb:

Mimo obecnie stosowanych strategii terapeutycznych u wielu pacjentów nie udaje się wyleczyć wszystkich objawów depresji. Zachodzi pilna potrzeba opracowania nowych metod uzupełniającego leczenia depresji. Jedną z nich może być stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, jednak lekarze muszą się zapoznać z aktualnymi dowodami potwierdzającymi celowość stosowania takiej strategii.

Cele szkoleniowe:

- Zwrócenie uwagi na pilną potrzebę rozszerzenia arsenału terapeutycznego w terapii dużej depresji odpornej na leczenie.
- Zrozumienie zakresu dowodów wskazujących na celowość stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych u osób z depresją lekooporną.
- Zrozumienie ograniczeń w wiedzy dotyczącej stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych u osób z depresją lekooporną.

Streszczenie

Biorąc pod uwagę niewystarczające odsetki reakcji i remisji związane z monoterapią dużej depresji (MDD) przy użyciu wszystkich dostępnych leków przeciwdepresyjnych uznanych za leki pierwszego wyboru, zachodzi pilna potrzeba opracowania takich metod terapii, które byłyby zarówno bezpieczniejsze, jak i skuteczniejsze od obecnie stosowanych. Jedną z takich metod jest wzmocnienie (augmentacja) standardowej terapii przeciwdepresyjnej za pomocą atypowych leków przeciwpsychotycznych. Teoretyczne uzasadnienie stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii uzupełniającej MDD, jest związane z ich powinowactwem do całego szeregu struktur serotoninerгіcznych, w tym podtypów 1 i 2 receptora serotoninowego. Dlatego przeprowadzono ostatnio wiele badań randomizowanych z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i placebo w celu oceny rzeczywistej skuteczności takiej strategii terapeutycznej. W artykule zamieszczono przegląd tych badań w celu zapoznania z dostępnymi dowodami.

Wprowadzenie

Duża depresja (MDD) jest częstą chorobą, której leczenie może być trudne. Przez ponad 50 lat tradycyjną metodą leczenia depresji była monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi. W miarę upływu czasu lekarze i badacze przekonali się, że ten względnie wygodny i prosty do stosowania sposób leczenia jest w pełni skuteczny jedynie w pewnej podgrupie chorych.¹ Dlatego w ciągu ostatnich 25 lat obserwujemy stałe zwiększanie się liczby badań oceniających skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję uzupełniających metod terapii (metod augmentacji) MDD, które można by stosować zarówno jako metody pierwszego

wyboru, jak i u pacjentów lekoopornych.¹ Chociaż wyniki części badań sugerują, że terapie skojarzone w znacznej większości nie są skuteczniejsze od monoterapii, wyniki innych wskazują, że stosowanie terapii uzupełniających poprawia wyniki leczenia chorych na dużą depresję. W rezultacie terapii te zostały dołączone do standardowego arsenału terapeutycznego.¹ Wyniki opublikowanego ostatnio badania sekwencyjnych terapii alternatywnych służących leczeniu depresji (STAR*D) wskazują jednak, że u wielu chorych z MDD objawy utrzymują się mimo stosowania terapii uzupełniających.² Wyniki badań tego typu co STAR*D uświadamiają lekarzom i bada-

Dr Papakostas, assistant professor of psychiatry, Harvard Medical School, director, Treatment-Resistant Depression Studies, Massachusetts General Hospital Depression Clinical and Research Program, Boston.

Konflikt interesów związany z tym artykułem (1 października 2008 r.): Dr Papakostas był (w minionym roku) lub będzie (w ciągu roku) konsultantem Eli Lilly Co. (producenta olanzapiny). Dr Papakostas otrzymywał (w minionym roku) lub będzie otrzymywał (w ciągu roku) honoraria od Bristol-Myers Squibb Company (producenta aripiprazolu), Eli Lilly Co. (producenta olanzapiny) i Pfizer Inc (producenta ziprasidonu). Dr Papakostas otrzymał (w minionym roku) lub otrzyma (w ciągu roku) wsparcie badawcze od Bristol-Myers Squibb Company (producenta aripiprazolu), National Institute of Mental Health i Pfizer Inc. (producenta ziprasidonu). Dr Papakostas współpracował (w ciągu minionego roku) z biurem prasowym Bristol-Myers Squibb Company (producenta aripiprazolu) i zgodził się kontynuować tę współpracę do końca 2008 r.

W artykule omówiono stosowanie w terapii dużej depresji następujących leków, które nie są zarejestrowane do leczenia tej choroby: olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, ziprasidonu.

Adres do korespondencji: George I. Papakostas, MD, Massachusetts General Hospital, Department of Psychiatry, Depression Clinical and Research Program, 15 Parkman St, WACC 812, Boston, MA, Stany Zjednoczone; e-mail: gpapakostas@partners.org.

czom pilną potrzebę dalszego poszukiwania nowych metod leczenia MDD. Ostatnio zwrócono uwagę, że na atypowe leki przeciwpsychotyczne mogłyby zostać użyte w terapii uzupełniającej MDD. Przeprowadzono liczne badania randomizowane z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, których wyniki zostały bądź opublikowane bądź przedstawione podczas ważnych zjazdów naukowych. W artykule zaprezentowano przegląd tych badań w celu zaznajomienia czytelnika z dowodami wskazującymi na zasadność stosowania omawianej metody leczenia.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne: neurofarmakologia

Przedkliniczne uzasadnienie stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii MDD są związane ze ich złożonymi neurofarmakologicznymi działaniami na różne receptory i przekazywniki monoaminergiczne.³ W szczególności wszystkie atypowe leki przeciwpsychotyczne są antagonistami receptora serotoninowego 5HT₂.^{4,5} Atypowe leki przeciwpsychotyczne różnią się jednak między sobą pod względem działań neurofarmakologicznych. Ziprasidon i aripiprazol charakteryzuje powinowactwo do receptora 5-HT_{1A},^{4,5} podczas gdy ziprasidon i risperidon wykazują powinowactwo do receptora 5-HT_{1D}.^{4,5} Wykazano, że ziprasidon hamuje także zwrotny wychwyt serotoniny i noradrenaliny,⁶ podczas gdy aripiprazol wywiera mieszane działanie agonistyczno-antagonistyczne na różne receptory dopaminowe.⁷ Uważa się, że takie działania mogą wskazywać na potencjalną aktywność przeciwdepresyjną omawianych leków.³

Atypowe leki przeciwpsychotyczne: badania kliniczne

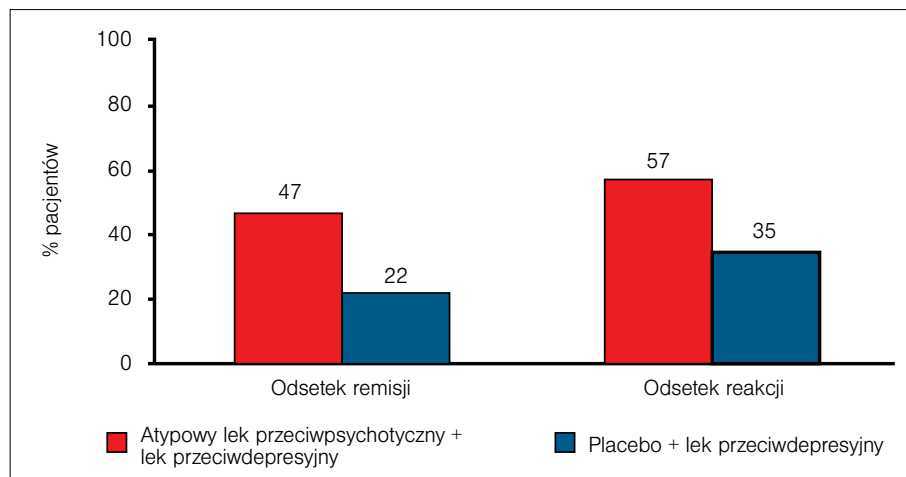
Podobnie jak w przypadku wielu innych strategii postępowania augmentacyjnego w depresji lekoopornej, jeszcze do niedawna liczba badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo oceniających rzeczywistą skuteczność skojarzenia standardowych leków przeciwdepresyjnych z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi była bardzo mała. Shelton i wsp.⁸ podzielili losowo na grupy 28 pacjentów z MDD leczonych w warunkach ambulatoryjnych, którzy nie zareagowali na leczenie fluoksetyną – część badanych nadal otrzymywała fluoksetynę, część olanzapinę, a część terapię skojarzoną – fluoksetynę i olanzapinę (augmentacja). Leczenie trwało 8 tygodni. Odsetek remisji w grupie leczonej terapią skojarzoną był większy niż w grupie leczonej za pomocą samej fluoksetyny lub samej olanzapiny. Wyniki dwóch następnych badań nie potwierdziły jednak większej skuteczności skojarzenia olanzapiny i fluoksetyny w porównaniu z monoterapią fluoksetyną w grupie pacjentów z MDD opornych na leczenie nortryptyliną lub wenlafaksyną.^{9,10} Chociaż do tej pory badań tego rodzaju było, jak już wspomniano, niewiele, w samym tylko 2006 roku opublikowano lub przedstawiono na dużych zjazdach wyniki siedmiu kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą, w których oceniano skuteczność uzupełniającego leczenia olanzapiną (doniesienie dotyczy dwóch badań),¹¹ risperidonem^{12,13} lub kветiapiną.^{14,16} W sześciu z tych badań stwierdzono większą skuteczność terapii, w których jako lek uzupełniający zastosowano atypowy lek przeciwpsychotyczny (Thase i wsp.¹¹ opublikowali dwa osobne, ale dotyczące identycznych prób doniesienia dotyczące uzupełniającego poda-

wania olanzapiny, w jednym z tych badań wykazano skuteczność augmentacji olanzapiną, wyniki drugiego badania nie potwierdziły skuteczności takiego postępowania).

Wyniki wspomnianych badań wydają się sugerować, że oceniana strategia terapeutyczna jest obiecująca. Metaanaliza sumarycznych wyników pierwszych 10 badań wskazuje, że odsetek remisji jest większy w grupie pacjentów, u których jako lek uzupełniający zastosowano atypowy lek przeciwpsychotyczny, niż w grupie chorych, którzy jako środek uzupełniający, otrzymywali placebo (ryc. 1).¹⁷ Istotnym ograniczeniem jest jednak problem tolerancji – częstość przedwczesnego przerywania terapii skojarzonych lekiem przeciwdepresyjnym i przeciwpsychotycznym była trzykrotnie większa niż w przypadku leczenia lekiem przeciwdepresyjnym i placebo (37 vs 12%). Ta częstość przerywania terapii wydaje się dość duża, jednak wyniki badania STAR*D wskazują, że kolejne niepowodzenia w leczeniu depresji zmniejszają tolerancję stosowanych leków. Na przykład na trzecim i czwartym poziomie lekooporności odsetek przerwania leczenia wynosi odpowiednio 25,6 i 30,1%.^{18,20} Znaczna częstość przedwczesnego przerywania leczenia stwierdzana w przypadkach badań atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w augmentacji może stanowić odzwierciedlenie kwalifikowania do tych prób pacjentów z większą opornością na leki. Konkretnie działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych, takie jak przyrost masy ciała, dyslipidemia, hipercholesterolemia, zaburzenia metabolizmu glukozy, zespół metaboliczny, hiperprolaktynemia, złośliwy zespół neuroleptyczny i późne dyskinezy nie były w przypadku badań augmentacyjnych oceniane. Co więcej jest bardzo niewiele danych zebranych w badaniach randomizowanych z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, które mogłyby pozwolić na ocenę ryzyka wystąpienia wspomnianych działań niepożądanych w trakcie leczenia uzupełniającego lekami przeciwpsychotycznymi w grupie chorych z MDD.

W badaniach kontrolowanych placebo, w których oceniano olanzapinę, stwierdzono istotne zwiększenie odsetka senności,^{8,10} wydłużenia czasu snu,¹¹ obrzęków obwodowych,^{10,11} suchości w jamie ustnej¹¹ i drżenia⁹ w grupie pacjentów przyjmujących olanzapinę i fluoksetynę, w porównaniu z leczonymi wyłącznie fluoksetyną. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących olanzapinę i fluoksetynę stwierdzono istotne zwiększenie masy ciała (średnia różnica między grupami wynosiła w poszczególnych badaniach 5,79,⁸ 4,7,⁹ 4,3,¹⁰ i 4,5 kg¹¹), zwiększenie stężenia cholesterolu (średnia różnica w zakresie zmian między grupami wynosiła 0,39 lub 0,4 mmol/l¹⁰), triglicerydów (średnia różnica zmian między grupami 23,9 mg/dl¹²)

RYCINA 1
Wyniki metaanalizy¹⁷



oraz stężenia prolaktyny (średnia różnica zmian między grupami 0,31 mmol/l10), w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie fluoksetyną. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pod względem zmiany odstępu QT w zapisie EKG w miarę upływu czasu,^{9,11} a także wyników w skalach oceniających nasilenie akatyzy lub dyskinez^{9,10} oraz średniego stężenia glukozy^{9,11} między obiema grupami.

W przeciwieństwie do badań dotyczących stosowania olanzapiny w terapii uzupełniającej, w doniesieniach z badań dotyczących risperidonu na ogół nie odnotowywano danych dotyczących istotnych czynników związanych z bezpieczeństwem i tolerancją leczenia (np. zmiany poziomu cholesterolu, triglicerydów, prolaktyny, glukozy czy też odstępu QT). W grupie pacjentów przyjmujących risperidon i lek przeciwdepresyjny stwierdzono istotne zwiększenie masy ciała (średnia różnica zmiany między badaniami 1,13¹² lub 1,18¹³ w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali wyłącznie lek przeciwdepresyjny. Należy także zwrócić uwagę na to, że w przeciwieństwie do badań oceniających olanzapinę i risperidon jako leki stosowane w terapii uzupełniającej, trzy badania, w których oceniano kwetiapinę,¹⁴⁻¹⁶ były przeprowadzone z udziałem zbyt małej grupy pacjentów i nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby na ich podstawie można było ocenić bezpieczeństwo i tolerancję leczenia.

Ostatnio opublikowano również wyniki dwóch oddzielnych, choć identycznie przeprowadzonych badań oceniających stosowanie aripiprazolu w terapii uzupełniającej MDD.^{21,22} Do udziału w badaniach kwalifikowano pacjentów, którzy w przeszłości nie zareagowali na 1-3 terapie przeciwdepresyjne, po których zostali zakwalifikowani do otwartej próby trwającej 8 tygodni polegającej na podawaniu któregoś z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) – fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny lub escitalopramu, ale nie fluwoksaminy lub wenlafaksyny. Osobom, które nie zareagowały także i na tę terapię, podawano (na podstawie wyboru losowego) jako lek uzupełniający aripiprazol lub placebo. Ta faza badania trwała 6 tygodni. W obu badaniach stwierdzono statystycznie istotną różnicę pod względem częstości remisji (ryc. 2),^{21,22} co doprowadziło do rejestracji przez Food and Drug Administration aripiprazolu jako leku, który może być stosowany w augmentacji terapii depresji lekoopornej. Tym samym aripiprazol stał się pierwszym w historii lekiem dopuszczonym przez FDA do stosowania w terapii depresji lekoopornej. Osoby, które przyjmowały lek przeciwdepresyjny i aripiprazol, istotnie częściej skarżyły się na akatyzyę,^{21,22} niepokój ruchowy,²² bezsenność,²² męczliwość,²² drżenie²² i zaparcia niż pacjenci, którzy otrzymywali

jedynie lek przeciwdepresyjny. W grupie przyjmujących leczenie skojarzone obserwowano także istotnie większy przyrost masy ciała (średnia różnica zmiany masy między grupami 1,05²² lub 1,67 kg²¹) oraz większy przyrost liczby punktów w skalach mierzących nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych (skala akatyzy Barnes, skala Simpsona-Angusa^{21,22}). Nie stwierdzono istotnych różnic zmian stężenia prolaktyny²² lub długości odstępu QT²¹ między badanymi grupami.

Choć wyniki badań przeprowadzonych do tej pory wspierają celowość stosowania omawianej strategii terapeutycznej, pozostaje jednak kilka wątpliwości. Po pierwsze nie wiadomo czy wszystkie atypowe leki przeciwpsychotyczne są skuteczne w augmentacji leczenia MDD, a jeśli tak, to czy są równie skuteczne. Na przykład dostępne dowody wskazujące na skuteczność augmentacji z ziprasidonem pochodzą jedynie z badań otwartych,²³ nie przeprowadzono natomiast żadnego badania kontrolowanego placebo. Obecnie trwa badanie kontrolowane placebo oceniające skuteczność dołączenia ziprasidonu do escitalopramu w grupie chorych opornych na monoterapię escitalopramem (NCT00633399).²⁴

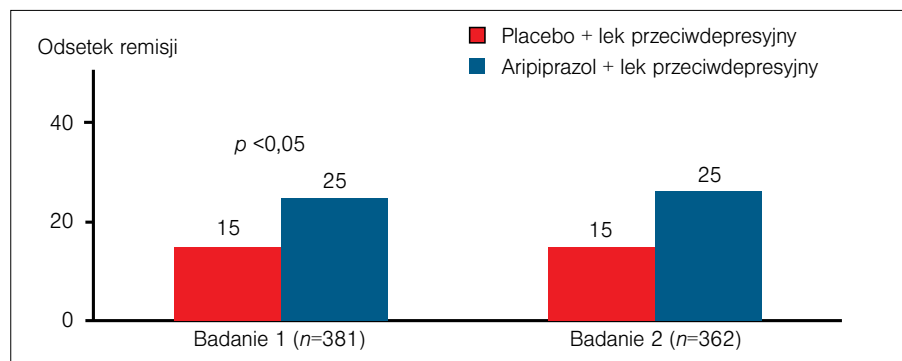
Ponadto bardzo niewiele wiadomo na temat długoterminowej skuteczności tej metody leczenia. Rapaport i wsp.²⁵ przeprowadzili badanie z udziałem pacjentów z MDD, których stan nie uległ poprawie w następstwie monoterapii citalopramem i którzy dlatego otrzymywali jako lek uzupełniający risperidon przez 4-6 tygodni. Pacjentów, którzy dobrze reagowali na leczenie skojarzone, podzielono następnie losowo na grupy – w jednej z nich kontynuowano terapię citalopramem i risperidonem, w drugiej risperidon zamieniono placebo. Ta faza badania trwała 24 tygodnie. Odsetek nawrotów stwierdzony w obu grupach nie różnił się istotnie (53,3% w grupie osób otrzymujących terapię skojarzoną, 54,6% w grupie przyjmujących citalopram

i placebo). Zwraca uwagę niezwykle duży odsetek pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie citalopramem (89%), a następnie wysoki odsetek remisji związany z augmentacją prowadzoną w warunkach próby otwartej (59%), co może wskazywać na znaczny odsetek reakcji typu efektu placebo, który w rezultacie był przyczyną niemożnością stwierdzenia istotnej różnicy między grupami w trzeciej fazie badania, w której odsetek nawrotów w grupie przyjmujących leczenie skojarzone był niemal taki sam jak w grupie otrzymującej citalopram i placebo. Wreszcie do ustalenia pozostają zagadnienia związane z krótko- i długoterminowym bezpieczeństwem i tolerancją omawianej strategii terapeutycznej w populacji chorych z MDD. Nie wiadomo także, jaka jest pozycja skojarzonej terapii lekiem przeciwdepresyjnym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (zarówno pod względem skuteczności, jak i tolerancji) w porównaniu z innymi strategiami terapeutycznymi stosowanymi w depresji lekoopornej.

Podsumowanie

Ze względu na poważny problem, jaki stanowi terapia depresji opornej na leczenie, zachodzi pilna potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych. Dostępne dowody wskazują, że augmentacja leku przeciwdepresyjnego atypowym lekiem przeciwpsychotycznym jest skuteczna w części przypadków TRD, przynajmniej w ostrej fazie leczenia. Długoterminowa skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja tej metody leczenia nie zostały jednak jeszcze ustalone. Badań wymagają w szczególności ryzyko metabolicznych (przyrost masy ciała oraz hiper- i dyslipidemia), endokrynologicznych (hiperprolaktynemia), sercowych (wydłużenie odstępu QT i występowanie zaburzeń rytmu) oraz neurologicznych (akatyzya, parkinsonizm, późne dyskinezy, złośliwy zespół neuroleptyczny) działań niepożądanych w populacji osób z MDD. W celu oceny skuteczności, bezpie-

RYCINA 2
Uzupełniające leczenie aripiprazolem w MDD^{21,22}



Papakostas G. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 11. 2008.

czeństwa i tolerancji augmentacji leku przeciwdepresyjnego atypowym lekiem przeciwpsychotycznym w terapii depresji lekoopornej konieczne są dalsze badania. Dalszych badań wymaga także pozycja skojarzonej terapii lekiem przeciwdepresyjnym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (zarówno pod względem skuteczności, jak i tolerancji) w porównaniu z innymi strategiami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu depresji lekoopornej.

Piśmiennictwo

- Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom.* 2006; 75 (3): 139-153.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (11): 1905-1917.
- Papakostas GI. Augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder. *Essent Psychopharmacol.* 2005; 6 (4): 209-220.
- Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors, focus on newer generation compounds. *Life Science.* 2000; 24; 68 (1): 29-39.
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28 (8): 1400-1411.
- Schmidt AW, Lebel A, Howard HR Jr, Zom SH. Ziperidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol.* 2001; 425 (3): 197-201.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302 (1): 381-389.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (1): 131-134.
- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 (10): 1289-1297.
- Corya SA, Williamson D, Sanger TM, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2006; 23 (6): 364-372.
- Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (2): 224-236.
- Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (9): 593-602.
- Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al. Risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat major depression. Paper presented at: the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 2006; Toronto, Canada.
- McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety.* 2007; 24 (7): 487-494.
- Khullar A, Chokka P, Fullerton D, McKenna S, Blackman A. Quetiapine as treatment of non-psychotic unipolar depression with residual symptoms: double blind, randomized, placebo controlled study. Paper presented at: the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 2006; Toronto, Canada.
- Mattingly GW, Ilivicky HJ, Canale JP, Anderson RH. Quetiapine augmentation for treatment-resistant depression. Paper presented at: 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 2006; Toronto, Canada.
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (6): 826-831.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (7): 1161-1172.
- 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 (9): 1519-1530.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (9): 1531-1541.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (6): 843-853.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. 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 (2): 156-165.
- Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004b; 65 (2): 217-221.
- ClinicalTrials.gov. Available at: www.clinicaltrials.gov. Accessed September 15, 2008.
- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (11): 2505-2513.

Komentarz



Dr hab. n. med.
Łukasz Świąćicki

Krótki artykuł Papakostasa jest tylko niewielkim przyczynkiem do dyskusji na temat optymalnej terapii depresji lekoopornej. Autor omawia najnowsze badania dotyczące stosowania terapii skojarzonej lekiem przeciwdepresyjnym i jednym z atypowych leków przeciwpsychotycznych. Dokładniej rzecz biorąc chodzi tu o augmentację – nie jest to ładne polskie słowo, ale dość precyzyjnie określa,

o co chodzi – nie o zwykłą terapię skojarzoną, ale o taką formę leczenia, w której najpierw stosowano jeden lek, a potem dodano do niego drugi. Trochę brak polskich poręcznych określeń takiej sytuacji – czasem mówi się wprawdzie o terapii dodanej lub wzmacniającej, ale choć słowo tym razem całkiem polskie, to w zestawieniach określenie takie wcale nie jest wygodne, a często także nie jest jasne.

Problem depresji lekoopornych jest poważny i wydaje się, choć brak na ten temat przekrojowych statystyk, że staje się coraz poważniejszy. Psychiatrzy zajmujący się na co dzień od kilkunastu czy kilkudziesięciu lat zaburzeniami afektywnymi mają wrażenie, że obecnie depresję leczy się trudniej. Na taką sytuację może mieć wpływ bardzo wiele czynników. Rozpoznawalność depresji jest przede wszystkim obecnie znacznie większa. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że u części chorych, zwłaszcza tych, u których przebieg choroby jest trudny i nieko-

rzystny, jeszcze kilkanaście lat temu rozpoznano by schizofrenię lub psychozę schizofrenię lub psychozę schizofrenię. Stąd też uzyskiwane u nich, często słabe, wyniki leczenia nie miałyby wpływu na statystyki leczenia depresji. Przynajmniej częściowo można uznać, że w przeszłości depresja była, niejako z definicji, uznawana za chorobę „łżejszą”, stąd do grupy chorych kwalifikowano osoby mniej chore.

Innym skutkiem większej rozpoznawalności depresji jest to, że obecnie choroba ta jest leczona na różnych szczeblach systemu opieki zdrowotnej. Znaczna część chorych na depresję nie trafia do lekarzy specjalistów. Lekarze rodzinni, najczęściej przytłoczeni ogromem pracy, często nie mają wystarczająco dużo czasu i możliwości, aby zajmować się wymagającymi dużo uwagi osobami leczonymi psychiatrycznie, jakimi niewątpliwie są chorzy na depresję. Może to skutkować i z pewnością skutkuje dużą liczbą rzekomych lekooporności. Nie można zapominać, że do stwierdzenia rzeczywi-

stej lekooporności konieczne jest przeprowadzenie co najmniej dwóch adekwatnych terapii przeciwdepresyjnych, to znaczy takich, w których odpowiednia dawka leku była stosowana przez właściwy czas.

Jeszcze inną możliwą przyczyną zwiększenia częstości występowania lekooporności jest starzenie się społeczeństwa. Obecnie o wiele częściej niż kiedyś mamy do czynienia ze znacznie starszymi chorymi. Często oznacza to także przyjmowanie znacznie większej liczby leków, występowanie licznych chorób towarzyszących, gorszy ogólny stan zdrowia. Czynniki te z jednej strony zmniejszają liczbę możliwych do użycia leków przeciwdepresyjnych, a z drugiej mogą pogarszać skuteczność tych leków, które jeszcze nam pozostaną.

Takich czynników można by oczywiście wymienić znacznie więcej, przypuszczam, że czytelnicy zainteresowani tym tematem potrafią to zrobić we własnym zakresie. Istotne pytanie brzmi jednak – czy mamy do czynienia z rzeczywistym zwiększeniem lekooporności? To znaczy, czy w przebiegu samej choroby (depresji w przebiegu cho-

roby afektywnej lub dużej depresji) nastąpiły zmiany, które sprawiły, że trudniej ją teraz leczyć. Jest to zasadnicze pytanie, na które niestety nie znajdziemy odpowiedzi w artykule Papakostasa (trzeba uczciwie przyznać, że autor nie miał w ogóle takich ambicji), a co gorsza także w wielu innych artykułach poświęconych temu zagadnieniu. Odpowiedź na to pytanie jest bardzo trudna, ale przypuszczam, że istotny postęp w leczeniu depresji lekoopornych nie nastąpi, dopóki nie odpowiemy na pytanie, skąd się ta lekooporność wzięła i czym w istocie jest. Jeśli na przykład to, co można niekiedy usłyszeć w kularach, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny może wywoływać stany apatyczno-abuliczne, okazałoby się prawdą, a obecnie twierdzenie takie wydaje się jedynie impresją kliniczną, to z punktu widzenia postępowania w depresji lekoopornej miałyoby to bardzo istotne znaczenie. Być może czasem powinniśmy myśleć nie tylko o tym, co dodać, ale także o tym, co odjąć od kuracji?

Ponieważ artykuł Papakostasa nie ma ambicji do zadawania trudnych pytań – nie udziela też na nie odpowiedzi. Krótka analiza przeprowadzona przez autora wskazuje, że w terapii depresji lekoopornej (ale pytanie jakiej?) uzasadnione może być dodanie do leku przeciwdepresyjnego jednego z atypowych leków przeciwpsychotycznych – w artykule omówione są konkretnie trzy – olanzapina, risperidon i aripiprazol. Stosowanie takiej terapii skojarzonej jest co prawda istotnie skuteczniejsze, ale także zdecydowanie bardziej obciążone działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych działań, jak choćby znaczny przyrost masy ciała, mogą być poważną przyczyną niestosowania się do zaleceń. Z kolei niestosowanie się do zaleceń to oczywiście jedna z przyczyn rzekomej lekooporności – i tak po części koło się zamyka. Potrzebujemy oczywiście bieżących informacji dotyczących aktualnych badań, mam jednak wrażenie, że jeszcze bardziej potrzebujemy odpowiedzi na trudne pytania dotyczące przyczyn i zasięgu lekooporności.