

Sole litu jako terapia wzmacniająca w leczeniu chorych na depresję lekooporną: przegląd krytyczny

Lawrence H. Price, MD, Linda L. Carpenter, MD, Audrey R. Tyrka, MD, PhD

Ocena potrzeb

Mimo licznych publikacji potwierdzających skuteczność takiego postępowania częstość stosowania augmentacji solami litu w terapii depresji lekoopornej jest coraz mniejsza. W artykule omówiono piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia w celu wyjaśnienia pozycji tej strategii terapeutycznej.

Cele szkoleniowe

- Przedstawienie wyników kontrolowanych i niekontrolowanych badań z udziałem dużej grupy pacjentów oceniającymi skuteczność augmentacji solami litu w ostrej fazie leczenia.
- Przedstawienie danych dotyczącymi wpływu augmentacji solami litu na odległe wyniki terapii.
- Pomoc w zrozumieniu korzyści i ograniczeń związanych z augmentacją litem.
- Zachęcenie do docenienia roli augmentacji litem we współczesnej praktyce lekarskiej.

Streszczenie

Stosowanie soli litu jako terapii wzmacniającej (augmentacji) opisano po raz pierwszy w 1981 r. Uważa się, że w przypadku depresji lekoopornej jest to jedna z lepiej udokumentowanych strategii terapeutycznych. W ostatnich latach częstość jej stosowania gwałtownie zmalała, a niektórzy autorzy wręcz kwestionują jej skuteczność. Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa w celu wyjaśnienia roli litu w augmentacyjnej terapii depresji lekoopornej. Autorzy uwzględnili 10 badań kontrolowanych placebo, 8 kontrolowanych innym lekiem i 13 niekontrolowanych badań prospektywnych, oceniających w fazie ostrej skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem litu, a także 6 badań oceniających długoterminową skuteczność tej strategii postępowania. Dokładna ocena wykazała, że kryteria stosowane w badaniach kontrolowanych oceniających skuteczność litu w terapiach skojarzonych były nieodpowiednie – różnie definiowano oporność depresji na leczenie, różny był czas trwania terapii skojarzonej, stosowano różne dawki litu (różne stężenia litu w surowicy), różnie oceniano reakcję na leczenie. Nawet w najnowszych badaniach, metodologicznie poprawniejszych, występowały istotne ograniczenia, zwłaszcza dotyczące różnych stężeń litu. Rzeczywisty odsetek reakcji na augmentację litem wynosi raczej 30-40 a nie 50%, jak najczęściej przyjmowano do tej pory. Bardziej zrównoważone podejście do kwestii korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem litu w terapii skojarzonej może stanowić zachętę dla wielu lekarzy.

Wprowadzenie

W latach 70. XX wieku liczne zespoły badawcze oceniały skuteczność łączenia soli litu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) i inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) u chorych na depresję,^{1,2} jednak szeroko zainteresowano się tym zagadnieniem po opublikowaniu w 1981 r. wyników badania otwartego przeprowadzonego przez De Montigny'ego i wsp.³ W doniesieniu opisano bardzo wyraźną poprawę stanu psychicznego u 8 hospitalizowanych chorych na depresję w przebiegu zaburzenia afektywnego jednobiegunowego w cią-

gu 48 godzin po dodaniu soli litu w dawce 900 mg/24 h do stosowanego wcześniej TLPD. W tym czasie badacze sądzili, że za ten wpływ wspomagania terapii może odpowiadać swoista interakcja farmakodynamiczna między TLPD a litem, chodzi więc raczej o wzmocnienie przeciwdepresyjnego działania TLPD niż o samo przeciwdepresyjne działanie litu.⁴ Problem polega jednak na tym, że sam lit wykazuje pewne działanie przeciwdepresyjne.⁵ Dodanie litu do terapii przeciwdepresyjnej zaczęto więc rozumieć jako sposób zwiększenia skuteczności leku przeciwdepresyjnego stosowanego w monoterapii.⁶

Dr Price, professor of psychiatry and human behavior, dr Carpenter, associate professor of psychiatry and human behavior, dr Tyrka, assistant professor of psychiatry and human behavior, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island. Dr Price, director of research, clinical director, dr Carpenter, chief, dr Tyrka, associate chief, Mood Disorders Research program, Butler Hospital, Providence.

Dr Price jest konsultantem firm: Gerson Lehrman, Oxford University Press, Springer, Wiley, współpracuje z biurem prasowym firmy Jazz, otrzymuje wsparcie badawcze od następujących firm i instytucji: Cyberonics, National Institutes of Health (NIH), Sepracor, UCB Pharma, United States Department of Defense. Dr Carpenter jest konsultantem firm: AstraZeneca, Cyberonics, Novartis, Wyeth, współpracuje z biurem prasowym firmy Cyberonics, otrzymuje wsparcie badawcze od następujących firm i instytucji: Cyberonics, National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, NIH, Sepracor, UCB Pharma. Dr Tyrka otrzymuje wsparcie badawcze od Cyberonics, Sepracor, UCB Pharma, US Department of Defense.

Adres do korespondencji: Lawrence H. Price, MD, Butler Hospital, 345 Blackstone Blvd, Providence, RI 02906, Stany Zjednoczone; e-mail: Lawrence_Price_MD@Brown.edu.

Od czas pierwszego doniesienia De Montigny'ego i wsp. opisano 1263 pacjentów uczestniczących w 31 opublikowanych badaniach prospektywnych oceniających skuteczność terapii wzmacniającej litem. Za interesowanie problemem terapii depresji lekoopornej znacznie wzrosło, a w artykułach dotyczących tego zagadnienia uznano metodę augmentacji solami litu za jedną z najlepiej udokumentowanych strategii terapeutycznych.⁷⁻¹⁰ Mimo licznych dowodów na skuteczność tego postępowania kilku autorów stwierdziło, że w ostatnich latach augmentacja litem jest wyraźnie rzadziej stosowana w codziennej praktyce psychiatrycznej.^{7,9}

Celem artykułu jest przegląd danych dotyczących skuteczności augmentacji litem w terapii depresji lekoopornej. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na wyniki badań kontrolowanych dotyczących ostrej fazy leczenia oraz wyniki badań długoterminowych. Na podstawie informacji zawartych w niniejszym artykule oraz w związku z obowiązującymi obecnie tendencjami wydaje się, że należy ponownie rozważyć celowość stosowania uzupełniającego leczenia litem w terapii depresji lekoopornej.

Skuteczność w ostrej fazie leczenia

Badania kontrolowane placebo

W 10 badaniach kontrolowanych placebo i z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 269 chorych (tab. 1).¹¹⁻²⁰ W 6 z tych badań^{11,14,16-19} ($n=194$) potwierdzono skuteczność augmentacji litem; wyniki 4 badań^{12,13,15,20} ($n=75$) okazały się negatywne. Wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy tych badań²¹ wykazały większą skuteczność dołączenia litu w porównaniu z placebo. Skumulowany odsetek reakcji wyliczony na podstawie tych badań (z pominięciem 3 badań, w których nie przedstawiono jasnej odpowiedzi co do skuteczności badanej metody)^{11,14,17} wyniósł 42% u chorych, którym do terapii lekiem przeciwdepresyjnym dodano lit i 20% w grupie chorych, u których dodatkową zastosowaną substancją było placebo.

W 9 badaniach podano pełne dane diagnostyczne dotyczące 194 z grupy 208 chorych, u których rozpoznawano zaburzenie afektywne jednobiegunowe; w jednym z badań uwzględniono grupę 61 osób zarówno z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym, jak i dwubiegunowym bez podania różnicy w reakcji na leczenie między grupami.¹⁸ We wszystkich badaniach stosowano kryteria rozpoznawania depresji o potwierdzonej przydatności, zgodne z III wersją Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III),²² następnymi wersjami tego syste-

mu lub z Research Diagnostic Criteria (RDC). We wszystkich badaniach wyjściowe nasilenie depresji przed rozpoczęciem terapii skojarzonej z litem mierzono za pomocą skali oceny depresji Hamiltona (HAM-D), przy czym minimalny wynik wahał się od >12 do >18 punktów; w dwóch badaniach wymagano co najmniej 50% redukcji liczby punktów w HAM-D w porównaniu z okresem przed leczeniem,^{19,20} nie podano jednak wymaganej oceny minimalnej. W większości badań pierwotną terapią przeciwdepresyjną były TLPD; w jednym badaniu,¹⁹ z udziałem 24 chorych, stosowano wyłącznie leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), w innym, z udziałem 61 chorych, u połowy z nich stosowano SSRI, a u pozostałych TLPD.¹⁸ Jedynie kilku pacjentów leczono przy użyciu IMAO lub trazodonu. Dawki leków przeciwdepresyjnych (lub ich stężenia w surowicy) były z reguły odpowiednie.

Czas trwania terapii lekiem przeciwdepresyjnym wynosił co najmniej 21 dni we wszystkich badaniach i co najmniej 28 dni w 6 badaniach, w których łącznie wzięło udział 186 chorych.^{13,15,16,18-20} Choć są dane sugerujące, że okres 28 dni jest wystarczający do oceny skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego,²³ kilku badaczy zaleca nawet 4-8 tygodni terapii.^{24,25} Ekspertsi zajmujący się problematyką depresji lekoopornej uważają, że terapia lekiem przeciwdepresyjnym powinna trwać co najmniej 6 tygodni,^{26,27} a dane empiryczne wskazują na czas trwania od 8 do 10 tygodni.²⁸ Jak wynika z tabeli 1 kryterium 6 tygodni terapii spełnia jedynie 112 z grupy 269 badanych,^{13,18,20} co oznacza, że spora część badanych w istocie nie spełniała kryterium rozpoznania depresji lekoopornej. Znaczenie tego ograniczenia nie jest jednak tak duże, jak mogłoby się wydawać, ponieważ w badaniach stosowano model grup równoległych, a wystąpienie opóźnionej reakcji na leczenie było równie prawdopodobne w grupach przyjmujących lek przeciwdepresyjny i placebo, jak i w grupach w których zastosowano skojarzone leczenie z litem. Czynnikiem ten mógł wręcz prowadzić do niedoszacowania skuteczności augmentacji litem. Tęgo samego nie można powiedzieć o badaniach otwartych, w których fakt niedostatecznie długiego leczenia podstawowym lekiem przeciwdepresyjnym mógł w rezultacie sztucznie zwiększać reakcję na dodanie drugiego leku.

Podział na grupy przyjmujących lit i placebo był losowy we wszystkich badaniach z wyjątkiem dwóch, w jednym z tych badań podawano lek aktywny lub placebo na zmianę,¹¹ w drugim nie podano sposobu podziału na grupy.¹² Czas trwania augmentacji litem był bardzo różny i wahał się od 2 do 42 dni, przy czym 123 chorych

uczestniczących w 6 badaniach przyjmowało lit nie dłużej niż przez 14 dni,^{11,12,14-16,19} a 75 osób uczestniczących w czterech badaniach przyjmowało lit nie dłużej niż 7 dni.^{12,14,15,19} Przyczyną tak krótkiego czasu leczenia było założenie, że augmentacja litem powoduje synergistyczną interakcję farmakodynamiczną między podanym ostatnio litem a przyjmowanym przewlekle lekiem przeciwdepresyjnym.⁴ Gdyby taka koncepcja była słuszna, można by się spodziewać efektu behawioralnego (tj. terapeutycznego) niemal natychmiast po dodaniu litu. Na słuszność takich oczekiwań mogły wskazywać najstarsze niekontrolowane doniesienia.^{4,29} Inni badacze, postrzegający uzupełniające leczenie litem z perspektywy klinicznej, stosowali go dłużej, zgodnie ze standardowym farmakologicznym podejściem do terapii depresji. Wyniki metaanalizy pierwszych 9 badań zamieszczonych w tabeli 1, przeprowadzonej przez Bauera i Döpfmerna³⁰ wykazują, że znaczący wpływ dodania litu do terapii podstawowej można zaobserwować dopiero wówczas, gdy stosuje się go co najmniej 7 dni. Choć stwierdzenie takie stanowi pewne usprawiedliwienie uwzględnienia w ocenie badań, w których lit podawano bardzo krótko, nie pozwala się ono jednak odnieść do faktu, że w tego typu badaniach nie zamieszczono informacji o tym, jak długo utrzymywały się korzystne efekty podania litu.

Dawki litu wahały się od 250 do 1200 mg/24 h - informacje o stężeniu litu w surowicy zamieszczono we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego,¹⁸ stężenie to wynosiło od 0,3 do 1,1 mmol/l. Ogólnie rzecz biorąc nie obserwowano związku między stężeniem litu a efektem klinicznym. Wyjątkiem pod tym względem było badanie Steina i Bernadta,¹⁷ które zostało zaprojektowane specjalnie z myślą o zbadaniu tego zagadnienia. Autorzy stwierdzili, że najmniejsza stosowana przez nich dawka litu (250 mg/24 h, średnie stężenie w surowicy \pm SD 0,3 \pm 0,1 mmol/l) nie była skuteczniejsza od placebo, natomiast dawka pośrednia (750 mg/24 h; średnie stężenie w surowicy \pm SD = 0,8 \pm 0,5 mmol/l) była istotnie skuteczniejsza od dawki małej. Zgodnie z wynikami metaanalizy Bauera i Döpfmerna³⁰ skuteczna augmentacja litem występuje dopiero w dawce co najmniej 600-800 mg/24 h.

We wszystkich badaniach, oprócz jednego, skuteczność leczenia oceniano za pomocą HAM-D, w jednym badaniu stosowano wypełnianą przez pielęgniarkę Short Clinical Rating Scale (SCRS).¹¹ W większości badań kategoryzowano reakcję na leczenie jako zmniejszenie liczby punktów w HAM-D o ponad 50%. Wyjątkiem były dwa badania w których do stwierdzenia reakcji wymagało określonego maksymalnego wyniku w HAM-D na koniec badania. Jednym z nich

TABELA 1
Badania skuteczności augmentacji litem kontrolowane placebo¹¹⁻²⁰

Badanie	n	Rozpoznanie	Główny LPD	Czas trwania głównej terapii	Czas trwania augmentacji litem	Dawka (mg/24 h)	Stężenie (mmol/l)	Kryteria reakcji w HAM-D	Wynik
Heninger i wsp. ¹¹	15	4 UP, 1 BP	DMI, AMI, MIA	≥21 dni	12 dni	900-1200	0,5-1,1	n/a	Li > Pla
Kantor i wsp. ¹²	7	Wszyscy UP	AMI, AMX, DOX, IMI	≥21 dni	2 dni	900	n/a	n/a; 1 pt >50% ↓ i =7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 1/4 Pla: 0/3
Zusky i wsp. ¹³	16	Wszyscy UP	AMI, DMI, DOX, MAP, NOR, PHZ, TRZ	≥56 dni	14-21 dni	300-900	0,4-0,8	<7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 3/8 Pla: 2/8
Schopf i wsp. ¹⁴	27	18 UP, 9 BP	AMI, CMI, DIB, FLV, MAP	≥21 dni	7 dni	600-800	0,4-1,3	≥50% ↓	Li > Pla Osoby, które zareagowały na leczenie* Li: 9/27 Pla: n/a
Browne i wsp. ¹⁵	17	14 UP, 3 BP	AMI, CMI, DMI, DOX, IMI, MAP, TMI	≥28 dni	2 dni	900	0,4-0,9	≥50% ↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 3/7 Pla: 2/10
Joffe i wsp. ¹⁶	33*	Wszyscy UP	DMI, IMI	≥ 35 dni	14 dni	900-1200	0,6-0,9	<10 i ≥50% ↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 9/17 Pla: 3/16
Stein i Bernadt ¹⁷	34	Wszyscy UP	AMI, CMI, DTH, DOX, IMI, LOF, PRO, TMI	≥21 dni	21 dni	250, 750	Li ₂₅₀ : X±SD=0,3±0,1 Li ₇₅₀ : X±SD=0,8±0,5	>50% ↓	Osoby, które zareagowały na leczenie† Li ₇₅₀ : 15/34 Pla: 4/18
Katona i wsp. ¹⁸	61	UP, BP (n n/a)	FLX, LOF	42 dni	42 dni	n/a	>0,4	<10	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 15/29 Pla: 8/32
Baumann i wsp. ¹⁹	24	23 UP, 1 BP	CIT	28 dni	7 dni	n/a	X±SD=0,8±0,2	≥50% ↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 6/10 Pla: 2/14
Nierenberg i wsp. ²⁰	35	Wszyscy UP	NOR	42 dni	42 dni	n/a	0,6-0,9	≥50% ↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 2/18 Pla: 3/17

*Badanie z pojedynczą ślepą próbą.

† Wyłączono 17 chorych, którzy otrzymali aktywne leczenie porównawcze.

Główne leki przeciwdepresyjne: AMI, AMX, CIT, CMI, DIB, DMI, DOX, DTH, FLV, FLX, IMI, LOF, MAP, MIA, NOR, PHZ, PRO, TMI, TRZ

LPD (AD) – lek przeciwdepresyjny, Aug – augmentacja, HAM-D – skala oceny depresji Hamiltona, UP – zaburzenie afektywne jednobiegunowe, BP – zaburzenie afektywne dwubiegunowe, DMI – desipramina, AMI – amitryptylina, MIA – mianseryna, n/a – brak danych, Li – lit (sole litu), Pla – placebo, AMX – amoksapina, DOX – doksepina, IMI – imipramina, Pt – pacjent, ↓ – obniżenie w porównaniu z badaniem wstępnym, MAP – maprotylina, NOR – nortryptylina, PHZ – fenelzyna, TRZ – trazodon, CMI – klomipramina, DIB – dibenzepina, FLV – fluwoksamina, TMI – trimipramina, DTH – dotiepina, LOF – lofepramina, PRO – protryptylina, SD – odchylenie standardowe, FLX – fluoksetyna, CIT – citalopram.

Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 11. 2008.

było badanie, w którym kryteria reakcji nie zostały jasno sprecyzowane,¹¹ drugim badanie, w którym także nie sprecyzowano kryterium reakcji na leczenie, ale zidentyfikowano jedną z osób badanych u której wynik w HAM-D zmniejszył się o ponad 50%, a końcowy wynik wynosił mniej niż 7 punktów.¹² W jednym z badań kryterium reakcji było zmniejszenie liczby punktów o ponad 50% i wynik końcowy poniżej 10 punktów.¹⁶ Odsetek reakcji z podziałem na kategorie był dostępny dla wszystkich badań z podwójnie ślepa próbą z wyjątkiem trzech. W jednym z tych badań nie stosowano skali HAM-D,¹¹ a w pozostałych dwóch nie podano danych dla podwójnie ślepej, a jedynie dla pojedynczo ślepej próby.^{14,17} Łączna reakcja została podana we wszystkich badaniach. Większość omawianych badań nie spełnia obowiązujących obecnie kryteriów, które pozwalają na ocenę reakcji na leczenie lub remisji.³¹

Badania z lekiem porównawczym

W ośmiu badaniach, w których ogółem uczestniczyło 469 chorych, augmentację litem porównywano z leczeniem skojarzonym z innym lekiem (tab. 2).^{16,32-38} W jednym z nich stosowano aktywny lek porównawczy i grupę kontrolną z placebo,¹⁶ badanie to zostało omówione w poprzedniej części artykułu. Skumulowany odsetek reakcji w tych badaniach wyniósł 30% w przypadku augmentacji litem i 38% w przypadku podania aktywnego leku porównawczego. Ogólnie w badaniach nie wykazano istotnej różnicy pod względem odsetka reakcji między litem a aktywnym lekiem porównawczym. We wszystkich tych badaniach, z wyjątkiem jednego,³³ augmentacja litem oceniana w liczbach bezwzględnych była mniej skuteczna niż podanie leku porównawczego. W jednym z badań lit okazał się istotnie mniej skuteczny od kwetiapiny, ale tylko wówczas, gdy brano pod uwagę wskaźniki ciągłe, a nie kategoriale.³⁸

U wszystkich chorych biorących udział w tych badaniach, oprócz jednego, rozpoznano zaburzenie afektywne jednobiegunowe,³² we wszystkich badaniach stosowano kryteria diagnostyczne depresji o potwierdzonej przydatności. W większości badań podano dane dotyczące nasilenia depresji od momentu rozpoczęcia badań do przeprowadzenia augmentacji na podstawie wyników w HAM-D, wynik minimalny wahał się od >10 do >20. W jednym z badań jako kryterium wstępne zostało użyte kryterium uzyskania >5 punktów w Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rating.³⁶ W trzech badaniach wymagano stwierdzenia co najmniej 50% redukcji liczby punktów w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia jako uzupełnienia do wymagania uzyskania mini-

malnego wyniku.^{34,35,37} Jako główną terapię przeciwdepresyjną stosowano TLPD, SSRI i inne leki drugiej generacji (np. bupropion,^{36,38} mirtazapinę,^{37,38} wenlafaksynę³⁶⁻³⁸). Inaczej niż w badaniach kontrolowanych placebo, jedynie u 114 z 469 pacjentów główny lek należał do grupy TLPD.^{16,32,35} Jest to spowodowane tym, że badania z aktywnym lekiem porównawczym były wykonywane później niż badania z placebo, a w tym czasie zmniejszyła się częstość stosowania TLPD.^{16,32,33} Stosowane były odpowiednie dawki leków przeciwdepresyjnych.

Czas trwania (≥28 dni) terapii głównym lekiem przeciwdepresyjnym był dłuższy niż w badaniach kontrolowanych placebo – w przypadku 369 z grupy 452 badanych czas ten wynosił ≥6 tygodni^{33,37} a w przypadku 284 chorych ≥8 tygodni.³⁴⁻³⁶ Czas ten spełnia ściśle kryteria odpowiedniej długości terapii.

We wszystkich badaniach podział pacjentów na leczonych litem i przyjmujących aktywny lek porównawczy był losowy, jednak tylko w połowie badań ocena skutków leczenia została przeprowadzona z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby.^{16,33-35} Jest to poważne ograniczenie w porównaniu z badaniami z placebo, ponieważ w ich przypadku metoda podwójnie ślepej próby stosowana była we wszystkich badaniach. Jako porównawcze metody terapii stosowano terapię elektrowstrząsową,³² zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny (odwracalny inhibitor MAO-A brofaromina),³³ zwiększenie dawki głównego leku przeciwdepresyjnego (zwiększenie dawki fluoksetyny z 20 do 40-60 mg/24 h)^{34,35} i augmentację lekiem innym niż sole litu (trójiodotyroniną^{16,36} małymi dawkami desipraminy,^{34,35} lamotryginą stosowaną w pełnej dawce³⁷ i kwetiapiną³⁸).

Czas podawania litu lub leku porównawczego wynosił we wszystkich badaniach co najmniej 14 dni, a w większości badań ≥4 tygodnie; w dwóch badaniach wymagano, aby czas trwania terapii wzmacniającej wynosił minimum 4 tygodnie,^{16,32} natomiast w jednym badaniu, w którym nie określono minimalnego czasu trwania augmentacji, średni czas podawania litu wynosił 9,3±4 tygodnie.³⁶ Jest to duża zaleta tych badań w porównaniu z badaniami kontrolowanymi placebo, w przypadku których w połowie badań augmentacja litem nie trwała dłużej niż 14 dni. Także w tym przypadku różnica jest związana z tym, że badania z aktywnym lekiem porównawczym są nowsze, a więc uwzględniają ewolucje poglądów na temat depresji lekoopornej, jaka zaszła w ciągu 25 lat od wprowadzenia skojarzonej terapii litem.

Dawkowanie litu, przedstawione we wszystkich publikacjach oprócz jednej³⁷ wahało się od 300 do 1200 mg/24 h, a stę-

żenie litu w surowicy od 0,1 do 1,1 mmol/l. W 3 badaniach stosowano małe dawki litu (300-600 mg/24 h). W pierwszym z tych badań zakres stężeń litu w surowicy wynosił od 0,1 do 0,8 mmol/l (średnio 0,4±0,2),³⁵ w drugim podano jedynie średnie stężenie (0,2±0,1 mmol/l),³⁴ natomiast w trzecim podano, że lit był stosowany w stopniowo zwiększającej się dawce, której wielkości nie podano, do osiągnięcia średniego stężenia o wartości 0,7 mmol/l (nie podano wartości SD).³⁸ W czwartym badaniu podano średnią dawkę wynoszącą 860±373 mg/24 h i średnie stężenie wynoszące 0,6 mmol/l.³⁶ Biorąc pod uwagę wyniki metaanalizy Bauera i Döpfnera³⁰ można przypuszczać, że tak małe dawki i stężenia litu nie są wystarczająco skuteczne.

We wszystkich badaniach skuteczność leczenia oceniano za pomocą HAM-D, a kategoriale kryteria reakcji na lek były zdecydowanie ściślejsze niż w badaniach kontrolowanych placebo. Najczęstszym kryterium reakcji na leczenie było zmniejszenie wyniku w HAM-D o ponad 50%, kryterium to stosowano w 4 z 8 badań z aktywnym lekiem porównawczym. Tylko w jednym badaniu było to jedyne stosowane kryterium.³³ W jednym z trzech pozostałych badań kryterium to było połączone z wymaganiami uzyskania <10 punktów w HAM-D w badaniu końcowym, 16 w dwóch pozostałych do stwierdzenia remisji stosowano kryterium <7 punktów w HAM-D w ocenie końcowej.³⁷ W pozostałych badaniach z lekiem porównawczym wymagano uzyskania określonej liczby punktów w HAM-D w badaniu końcowym było to <7^{34,36} lub <10 punktów.³²

Największym i najpowszechniej znanym badaniem dotyczącym depresji lekoopornej było STAR*D.³⁹ Częścią badania była ocena skuteczności augmentacji litem,³⁶ z największą ze wszystkich dotychczasowych ($n=142$) grupą badanych (dotyczy to zarówno badań kontrolowanych, jak i niekontrolowanych). Główne zalety tego badania to losowy podział na grupy, ściśle kryteria oporności na leki i reakcji na leczenie, długi czas trwania terapii podstawowym lekiem przeciwdepresyjnym i długi czas trwania augmentacji, a także duża skrupulatność w standaryzacji metod i możliwość generalizowania wyników związana z modelem badania. Do głównych ograniczeń należy zaliczyć stosowanie niewielkiej dawki średniej (860±373 mg/24 h) i średnie stężenie litu w surowicy (0,6 mmol/l), dodatkowo autorzy zwrócili uwagę na złą tolerancję litu. Te wady każą postawić pytanie o to, jaki wpływ na wynik badania mogło mieć to, że było to badanie otwarte, prowadzone przez lekarzy niebędących specjalistami. Można w tym kontekście powiedzieć, że możliwość generalizowania wyników uzyskanych w tym badaniu odbyła się kosztem do-

TABELA 2
Badania skuteczności augmentacji litem kontrolowane leczeniem porównawczym^{16,32-38}

Badanie	n	Projekt	Lek porównawczy	Główny LPD	Czas trwania głównej terapii	Czas trwania augmentacji litem	Dawka (mg/24 h)	Stężenie (mmol/l)	Kryteria reakcji w HAM-D	Wynik
Dinan i Barry ³²	30	R, otwarte	ECT	Nieokreślony TLPD	≥28 dni	21 dni	600-800	0,5-0,7	≤10	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 10/15 ECT: 11/15
Joffe i wsp.* ¹⁶	50	R, DB	T ₃ aug	DMI, IMI	≥35 dni	14 dni	900-1200	0,6-0,9	<10 i ≥50%↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 9/17 T ₃ : 10/17 Pla: 3/16
Hoencamp i wsp. ³³	51	R, DB	BRO	MAP	42 dni	42 dni	600-1200	0,6-1,1	≥50%↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 6/26 BRO: 5/25
Fava i wsp. ³⁴	41	R, DB	FLX 40-60 mg/24 h DMI 50 mg/24 h aug	FLX 20 mg/24 h	56 dni	28 dni	300-600	X±SD= 0,2±0,1	≤7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 4/14 FLX: 8/15 DMI: 3/12
Fava i wsp. ³⁵	101	R, DB	FLX 40-60 mg/24 h DMI 50 mg/24 h aug	FLX 20 mg/24 h	56 dni	28 dni	300-600	0,1-0,8	≤7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 8/34 FLX: 14/33 DMI: 10/34
Nierenberg i wsp. ³⁶	142	R, otwarte	T ₃ aug	BUP, CIT, CIT+BUP, CIT+BSP, SER, VFX	>56 dni	X±SD= 67±36 dni	X±SD: = 860±373	Mediana=0,6	≤7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 11/69 T ₃ : 18/73
Schindler i Anghelescu ³⁷	34	R, otwarte	LTG aug	MRT, unspecified SSRIs, VFX	≥42 dni	56 dni	n/a	0,6-0,8	Odpowiedź ≥50%↓	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 7/17 LTG: 9/17 Osoby, które osiągnęły remisję Li: 3/17 LTG: 4/17
Doree i wsp. ³⁸	20	R, otwarte	QTP aug	BUP, CIT, MRT, PAR+MRT, SER, VFX, VFX+ BUP, VFX+MRT	≥28 dni	56 dni	600	X=0,7	Odpowiedź ≥50%↓ Remisja ≤7	Osoby, które zareagowały na leczenie Li: 5/10 QTP: 8/10 Osoby, które osiągnęły remisję Li: 3/10 QTP: 8/10

* Uwzględnione także w tabeli 1.

Główny lek przeciwdepresyjny: BSP, BUP, CIT, DMI, FLX, IMI, MAP, MRT, QTP, SER, SSRI, TLPD, VFX

AD (LPD) – lek przeciwdepresyjny, Aug – augmentacja, HAM-D – skala oceny depresji Hamiltona, R – randomizowane, EW – elektrowstrząsy, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, Li – lit (sole litu), DB – podwójnie ślepa próba, T₃ – trójiodotyronina, DMI – desipramina, IMI – imipramina, ↓ – spadek w porównaniu z badaniem wstępnym, Pla – placebo, BRO – brofaramina, MAP – maprotylina, FLX – fluksetyna, SD – odchylenie standardowe, BUP – bupropion, CIT – citalopram, BSP – buspiron, SER – sertralina, VFX – wenlafaksyna, LTG – lamotrygina, MRT – mirtazapina, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, QTP – kwetiapina, n/a – brak danych, PAR – paroksetyna.

Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 11. 2008.

kładnej oceny skuteczności augmentacji litem.

Badania niekontrolowane

Przeprowadzono wiele otwartych niekontrolowanych badań dotyczących stosowania litu jako leku dodanego do terapii przeciwdepresyjnej. Starając się zminimalizować wpływ potencjalnych błędów związanych z ustaleniami (ascertainment bias), publikowaniem (reporting bias) oraz zmiennością między poszczególnymi badaniami (inter-study variability) autorzy identyfikowali badania spełniające trzy kryteria. Po pierwsze brano pod uwagę jedynie badania prospektywne. Po drugie uwzględniano jedynie większe grupy badanych ($n \geq 15$). I wreszcie wymagano kategoryjnej oceny wyników leczenia. Wspomniane kryteria spełniało trzynaście badań w których łącznie wzięło udział 525 pacjentów (tab. 3).^{29,40-51} Zgodnie z obecnymi standardami oceny wyników leczenia³¹ i przeciwnie do wcześniej publikowanych przeglądów,⁶ autorzy tego artykułu klasyfikowali pacjentów jako tych, którzy zareagowali na leczenie jedynie wtedy, gdy spełnione zostały kryteria reakcji lub remisji; chorzy z częściową reakcją na leczenie (partial responders) byli klasyfikowani jako badani, którzy na leczenie nie zareagowali.

Skumulowany odsetek reakcji w tych badaniach wyniósł 49%, po wykluczeniu badań ograniczonych do szczególnych grup klinicznych (tzn. młodzieży⁴⁶ i osób w podeszłym wieku^{43,47}) u których reakcja na lek przeciwdepresyjny może być gorsza lub lit może być gorzej tolerowany, skumulowany odsetek re-

akcji wynosił 52%. Są to wyniki znacznie lepsze niż 42% reakcji obserwowane w badaniach z kontrolą placebo lub 30% w badaniach z aktywnym lekiem porównawczym. Co ciekawe, w znacznej większości prac przeglądowych dotyczących leczenia depresji lekoopornej wspomina się właśnie o około 50% reakcji na dodanie litu do podstawowej terapii przeciwdepresyjnej.^{7,9,52}

Wpływ dodania litu na odległy wynik leczenia

Niewiele danych dotyczy wpływu augmentacji litem na odległy (długoterminowy) wynik leczenia. W jednym z badań oceniano skuteczność przewlekłego dodatkowego podawania litu na zapobieganie nawrotom depresji u chorych, u których skuteczne okazało się dodanie litu w ostrej fazie leczenia. Bauer i wsp.³³ przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane placebo i z podwójnie ślepią próbą w którym uczestniczyło 29 chorych na depresję jednobiegunową. Autorzy stwierdzili, że odsetek nawrotów w grupie placebo wyniósł 47%, wliczając w to dwóch chorych, u których wystąpił epizod manii i 0% w grupie pacjentów przyjmujących lit w ciągu 4 miesięcy leczenia podtrzymującego, które rozpoczęto po 8-10 tygodniach leczenia fazy ostrej. W czasie kolejnych sześciu miesięcy badania, kiedy w warunkach otwartej próby stopniowo zmniejszano dawkę leków, a następnie leki odstawiono, nawrót wystąpił u 5 z 14 chorych przyjmujących lit i u 2 z 8 otrzymujących placebo.⁵⁴

W trzech badaniach z udziałem osób w podeszłym wieku cierpiących na chorobę afektywną jednobiegunową oceniano wpływ odstawienia litu, które miało miejsce po przeprowadzeniu skutecznej augmentacji.⁵⁵ W jedynym badaniu randomizowanym z podwójnie ślepią próbą, w którym udział wzięło 12 pacjentów przyjmujących lit średnio przez 5,8 roku Hardy i wsp.⁵⁶ obserwowali nawrót u 33% badanych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo, i 33% osób, które przez kolejne dwa lata otrzymywały lit. Reynolds i wsp.⁵⁷ stwierdzili 46% nawrotów w grupie 11 badanych, u których odstawiono lit stosowany uprzednio przez średnio 10 tygodni. Okres obserwacji nie został w tym badaniu określony. Fahy i wsp.⁵⁸ stwierdzili 52% nawrotów w ciągu trwającej średnio 19,5 miesiąca obserwacji 21 badanych, u których stopniowo odstawiono lit stosowany jako augmentacja leku przeciwdepresyjnego. W badaniu Fahy i wsp.⁵⁸ prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu było skorelowane z czasem trwania podtrzymującej terapii litem.

Nierenberg i wsp.³⁹ ocenili 66 chorych na depresję (60 z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym, 6 - dwubiegunowym), u których przeprowadzono w ostrej fazie leczenia skojarzoną terapię z litem. W tym retrospektywnym badaniu u 63% badanych, którzy dobrze zareagowali na lit w ostrej fazie leczenia, stwierdzono utrzymywanie się dobrej reakcji w okresie kolejnych 29 miesięcy (średnio); tylko u 40% badanych reakcja na leczenie była jedynie częściowa lub nie obserwowano jej wcale.

Podsumowanie

Krytyczny przegląd dowodów popierających skuteczność stosowania litu w terapii wzmacniającej do leku przeciwdepresyjnego wskazuje na poważne braki w dostępnej bazie danych. Braki te, łącznie biorąc, są na tyle poważne, że wyraźnie ograniczają możliwość przeprowadzenia metodologicznie poprawnego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia. W badaniach kontrolowanych placebo nie stosowano właściwych kryteriów oporności na leczenie, długość stosowania augmentacji była w różna w różnych badaniach, zmienne były także stężenia litu w surowicy, ponadto stosowano nieodpowiednie kryteria oceny reakcji na leczenie, a sposoby prowadzenia różnych badań były na tyle odmienne, że utrudnia to ich porównywanie. W badaniach z aktywnym leczeniem porównawczym, które są z reguły nowsze, wyeliminowano wiele błędów, nadal natomiast stosowano dawki litu, których wynikiem były bardzo zmienne stężenia leku we krwi. Podstawowym ograniczeniem jest jednak w tym przypadku brak kon-

TABELA 3
Duże ($n \geq 15$) prospektywne badania niekontrolowane^{29,40-51}

Badanie	<i>n</i>	Odsetek reakcji na leczenie
De Montigny i wsp. ²⁹	34	74%
Price i wsp. ⁴⁰	84	31%
Thase i wsp. ⁴¹	20	65%
Cowen i wsp. ⁴²	23	44%
Zimmer i wsp. ^{43*}	15	33%
Ontiveros i wsp. ⁴⁴	60	58%
Rybakowski i Matkowski ⁴⁵	51	55%
Strober i wsp. ^{46†}	24	8%
Flint i wsp. ^{47*}	21	24%
Sluzewska i wsp. ⁴⁸	32	75%
Bruijn i wsp. ⁴⁹	67	49%
Hoencamp i wsp. ⁵⁰	23	35%
Birkenhager i wsp. ⁵¹	71	59%
Skumulowany	525	49%
Skumulowany (przeliczony) [‡]	465	52%

*Jedynie pacjenci w podeszłym wieku.

†Jedynie młodzież.

‡Wykluczono badania w których wzięli udział jedynie pacjenci w podeszłym wieku lub w wieku dojrzewania.

Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 11. 2008.

troli placebo. Duże niekontrolowane badania prospektywne są obciążone typowymi dla badań tego typu wadami, w tym głównie zbyt pochopnym podejmowaniem decyzji o skuteczności stosowanej interwencji. Na dawny entuzjazm związany z augmentacją litem należy więc spojrzeć, mając w pamięci błędy metodologiczne, a także o tym, że 20 lat temu nie było zbyt wielu metod alternatywnych.

Choć rzeczywista częstość reakcji na lit stosowany jako lek dodany do terapii przeciwdepresyjnej nie została ostatecznie do dziś ustalona, jest ona z pewnością mniejsza niż 50%, a o takiej przekonanych jest wielu lekarzy, i zbliża się raczej do 30-40%. Trudno jest także określić tę metodę postępowania jako złoty standard w terapii depresji lekoopornej biorąc pod uwagę to, że inne metody terapeutyczne zostały przebadane dokładniej i poprawniej.^{60,61} Z drugiej strony rzadkie stosowanie litu przez lekarzy w Stanach Zjednoczonych^{62,63} należy także uznać za postępowanie niewłaściwe, biorąc pod uwagę dowody wskazujące na przydatność augmentacji litem i ograniczoną liczbę dowodów dotyczących innych metod postępowania. Poza badaniami dotyczącymi skuteczności, które omówiono w tym artykule, baza danych dotyczących litu obejmuje także cały szereg badań przedklinicznych⁶⁴ i klinicznych¹⁰ dotyczących mechanizmu działania leku, tego rodzaju podstawowe badania dotyczące mechanizmu działania są zwykle niedostępne w przypadku innych strategii leczenia augmentacyjnego. Szczególnie obiecujące wydają się najnowsze doniesienia dotyczące genetycznych markerów reakcji na leczenie.^{65,66} Rozważenie tych faktów może pomóc w przyjęciu bardziej wyważonego stosunku do bilansu korzyści i ryzyka związanego z tą często dziś pomijaną strategią postępowania.

Piśmiennictwo

- Lingjaerde O, Edlund AH, Gormsen CA, et al. The effects of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. A double-blind, multicenter trial. *Acta Psychiatr Scand.* 1974;50(2):233-242.
- Himmelhoch JM, Detre T, Kupfer DJ, Swartzburg M, Byck R. Treatment of previously intractable depressions with tricyclic antidepressants and lithium. *J Nerv Ment Dis.* 1972;155(3):216-220.
- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry.* 1981;138:252-256.
- De Montigny C. Enhancement of the 5-HT neurotransmission by antidepressant treatments. *J Physiol (Paris).* 1981;77(2-3):455-461.
- Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1991;158:666-675.
- Price LH, Carpenter LL, Rasmussen SA. Drug combination strategies. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, eds. *Treatment-Resistant Mood Disorders.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001:194-222.
- Thase ME. Therapeutic alternatives for difficult-to-treat depression: a narrative review of the state of the evidence. *CNS Spectr.* 2004;9(11):808-816,818-821.
- Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv.* 2005;56(8):1005-1011.
- DeBattista C. Augmentation and combination strategies for depression. *J Psychopharmacol.* 2006;20(3 suppl): 11-18.
- Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des.* 2006;12(23):2985-2992.
- Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(12):1335-1342.
- Kantor D, McNeven S, Leichner P, Harper D, Krenn M. The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression—fact or fiction? *Can J Psychiatry.* 1986;31(5):416-418.
- Zusky PM, Biederman J, Rosenbaum JF, et al. Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1988;8(2):120-124.
- Schopf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry.* 1989;22(5):183-187.
- Browne M, Lapierre YD, Hrdina PD, Horn E. Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1990;5(2):103-110.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(5):387-393.
- Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry.* 1993;162:634-640.
- Katona CL, Robertson MM, Abou-Saleh MT, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(4):323.
- Baumann P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(4):307-314.
- Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):92-95.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):935-940.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
- Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry.* 1995;152(10):1500-1503.
- Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4 suppl): 1-45.
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(3):142-156.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9(1-2):83-91.
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(4):336-341.
- Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):734-740.

29. de Montigny C, Courmoyer G, Morissette R, Langlois R, Caille G. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressants and lithium ion on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(12):1327-1334.
30. Bauer M, Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(5):427-434.
31. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841-1853.
32. Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(1):97-100.
33. Hoencamp E, Haffmans PM, Dijken WA, Hoogduin CA, Nolen WA, van Dyck R. Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *J Affect Disord*. 1994;30(3):219-227.
34. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1372-1374.
35. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):379-387.
36. 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.
37. Schindler F, Anghelescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):179-182.
38. Doree JP, Des Rosiers J, Lew V, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2): 333-341.
39. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):457-494.
40. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry*. 1986;143(11):1387-1392.
41. Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: II. An open clinical trial of lithium augmentation. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(11):413-417.
42. Cowen PJ, McCance SL, Ware CJ, Cohen PR, Chalmers JS, Julier DL. Lithium in tricyclic-resistant depression. Correlation of increased brain 5-HT function with clinical outcome. *Br J Psychiatry*. 1991;159 (X):341-346.
43. Zimmer B, Rosen J, Thornton JE, Perel JM, Reynolds CF 3rd. Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(4):254-256.
44. Ontiveros A, Fontaine R, Elie R. Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;83(3):188-192.
45. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potential. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992;2(2): 161-165.
46. Strober M, Freeman R, Rigali J, Schmidt S, Diamond R. The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(1):16-20.
47. Flint AJ, Rifat SL. A prospective study of lithium augmentation in antidepressant-resistant geriatric depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(5):353-356.
48. Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*. 1997;35(3):123-127.
49. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, van den Broek WW. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(12):657-663.
50. Hoencamp E, Haffmans J, Dijken WA, Huijbrechts IP. Lithium augmentation of venlafaxine: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(5):538-543.
51. Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(11): 2060-2065.
52. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(5): 415-428.
53. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. 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(9): 1429-1435.
54. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):427-430.
55. Ross J. Discontinuation of lithium augmentation in geriatric patients with unipolar depression: a systematic review. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(2):117-120.
56. Hardy BG, Shulman KI, Zucchero C. Gradual discontinuation of lithium augmentation in elderly patients with unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17(1):22-26.
57. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, et al. High relapse rate after discontinuation of adjunctive medication for elderly patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153(11):1418-1422.
58. Fahy S, Lawlor BA. Discontinuation of lithium augmentation in an elderly cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(10):1004-1009.
59. Nierenberg AA, Price LH, Charney DS, Heninger GR. After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *J Affect Disord*. 1990;18(3):167-175.
60. 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.
61. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkzo I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147(9):593-602.
62. Valenstein M, McCarthy JF, Austin KL, Greden JF, Young EA, Blow FC. What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1219-1225.
63. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current „next-step“ practices. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(6):403-408.
64. Chenu F, Bourin M. Potentiation of antidepressant-like activity with lithium: mechanism involved. *Curr Drug Targets*. 2006;7(2):159-163.
65. Adli M, Hollinde DL, Stamm T, et al. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11): 1295-1302.
66. Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, et al. Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression. *Psychiatr Genet*. 2008;18(2):92-97.

Komentarz



**Prof. dr hab. n. med.
Janusz
Rybakowski**

W 1981 r. De Montigny i wsp.¹ wykazała, że dodanie litu do leków przeciwdepresyjnych spowodowało szybką poprawę stanu psychicznego u ośmiu chorych leczonych z powodu depresji z nieoptymalnym efektem. Obserwacje dotyczące lepszej skuteczności skojarzenia litu z lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z monoterapią takimi lekami były znane już od kilku lat (np. praca badaczy norweskich z 1974 r.).² Pierwsza polska publikacja na temat dodania litu do leków przeciwdepresyjnych, autorstwa Rybakowskiego i Matkowskiego ukazała się w *Psychiatrii Polskiej* w 1987 r.³ W roku 1992 ci sami autorzy opublikowali na ten temat pracę w *European Neuropsychopharmacology* obejmującą 51 pacjentów.⁴ Stwierdzono, że korzystny wpływ potencjalizacji po 4 tygodniach stosowania litu wystąpił u 55% pacjentów, częściej w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (79%) niż jednobiegunowej (46%). Od tego czasu potencjalizacja litem leków przeciwdepresyjnych była przedmiotem kilku metaanaliz, z których ostatnia pochodzi z 2007 roku.⁵ Wykazano w niej, że dodanie litu do leków przeciwdepresyjnych daje ponad trzykrotnie większą szansę uzyskania poprawy w porównaniu z placebo.

Autorzy komentowanego artykułu, pracujący na uniwersytecie Browna w stanie Rhode Island, przytaczają dwa argumenty mogące wskazywać, że skuteczność potencjalizacji litem jest mniejsza niż początkowo wskazywano. Pierwszy z nich to gwałtowny spadek zastosowania litu w ostatnich latach, a drugi, to problemy metodologiczne związane z badaniami nad potencjalizacją litem. Pierwszy argument jest całkowicie chybiony i nie ma nic wspólnego ze zmniejszeniem skuteczności litu, w tym potencjalizacji litem leków przeciwdepresyjnych. W badaniu skuteczności profilaktycznej litu, w którym obserwowaliśmy duże grupy pacjentów, gdzie profilaktykę litem rozpo-

częto w latach 70. lub 80. i kontynuowano przez 10 lat wykazaliśmy, że skuteczność litu była podobna w obu tych dekadach.⁶ Jak słusznie zauważył niedawno Rosenthal,⁷ lit jest lekiem sierocym (orphan drug), jest niezwykle tani i nieopatentowany, co sprawia, że żadna licząca się firma farmaceutyczna nie jest nim zainteresowana. W ostatnich dwóch dekadach obserwujemy natomiast zjawisko agresywnej promocji leków przeciwdepresyjnych i leków neuroleptycznych nowej generacji, z których niektóre mogą powodować poprawę efektywności leków przeciwdepresyjnych. Drugi argument dotyczy ustalenia ściślejszych kryteriów metodologicznych oceny potencjalizacji litem. Przy wszystkich zastrzeżeniach dotyczących dotychczasowych badań autorzy artykułu wskazują, że skuteczność litu w zakresie potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych wynosi około 40% w depresji jednobiegunowej, nie wyróżniają natomiast depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, gdzie taka skuteczność może być większa.

Obok litu, również inne leki normotymiczne wykazują działanie wzmacniające działanie leków przeciwdepresyjnych. Są to zarówno leki normotymiczne I generacji (oprócz litu – karbamazepina i walproina), jak i leki normotymiczne II generacji (atypowe leki neuroleptyczne, w przypadku których stwierdzono działanie normotymiczne oraz lamotrygina).⁸ W badaniach przeprowadzonych w ośrodku poznańskim działanie potencjalizujące skuteczność leków przeciwdepresyjnych wykazaliśmy w odniesieniu do karbamazepiny⁹ i lamotryginy.¹⁰ W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano atypowy lek neuroleptyczny aripiprazol, jako lek wzmacniający działanie leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Analiza skuteczności krótkoterminowej leków przeciwdepresyjnych, którą przeprowadzili Ghaemi i wsp.,¹¹ wykazała, że poprawa wystąpiła znacznie częściej u pacjentów z depresją jednobiegunową (70%) w porównaniu z osobami z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej. W ogólnopolskim badaniu DEP-BI odsetek depresji odpornej na stosowanie leków przeciwdepresyjnych był istotnie większy w chorobie afektywnej dwubiegunowej niż jednobiegunowej, szczególnie w grupie tzw. spektrum zaburzenia dwubiegunowego, w której bardzo łatwo jest prze-

oczyć cechy dwubiegunowości.¹² Ostatnio natomiast w ogólnopolskim badaniu TRES-DEP (treatment-resistant depression), którym objęto ponad 1000 osób, wykazaliśmy, że odsetek osób z depresją, u których punktacja w skali hipomanii Angst HCL-32 była wyższa niż 14 (co wskazuje na cechy dwubiegunowości), był istotnie wyższy w grupie depresji lekoopornej niż nielekoopornej (odpowiednio 44 i 30%).¹³ Wskazuje to, że oporność depresji na terapię lekami przeciwdepresyjnymi może w niektórych wypadkach wynikać z nierozpoznanej dwubiegunowości u leczonego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. De Montigny C, Grynberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry*. 1981; 138: 252-256.
2. Lingjaerde O, Edmund AH, Gormsen CA, et al. The effects of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. A double-blind, multicenter trial. *Acta Psychiatr Scand*. 1974; 50: 233-242.
3. Rybakowski J, Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej. *Psychiatr Pol*. 1987; 21: 115-120.
4. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992; 2: 161-165.
5. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 935-940.
6. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord*. 2001; 3: 63-67.
7. Rosenthal NE. Lithium: an orphan drug. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 973.
8. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
9. Rybakowski JK, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 1999; 40: 134-139.
10. Rybakowski J, Tuszewska M. Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9 (Suppl 1): S232.
11. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 163-165.
12. Rybakowski JK, Suwalska A, Łojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology*. 2007; 40: 153-158.
13. Rybakowski JK, Angst J, Dudek D, et al. Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: the results in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; w druku.