

# Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych w aktywnej fazie leczenia depresji w przebiegu nawracających zaburzeń depresyjnych

Hugh Brent Solvason, MD, Charles DeBattista, MD

- Leczenie depresji wymaga wiedzy na temat zasad właściwego dawkowania leków przeciwdepresyjnych i monitorowania ich stężenia w osoczu.
- Sposób dawkowania leku wyraźnie różni się w poszczególnych grupach leków przeciwdepresyjnych.
- Monitorowanie stężenia leku we krwi może mieć decydujące znaczenie dla optymalizacji skuteczności terapii.

## Streszczenie

*Leki przeciwdepresyjne są jednymi z najczęściej przepisywanych. Farmakoterapia depresji może być trudna, nawet w przypadku leczenia chorych bez współwystępujących chorób somatycznych lub psychicznych. U większości chorych na depresję, terapia jednym lekiem przeciwdepresyjnym nie przynosi pełnej remisji. Stosowanie właściwych dawek leków przeciwdepresyjnych przez odpowiednio długi czas jest kluczowe dla skuteczności terapii i osiągnięcia remisji choroby. Poszczególne grupy leków przeciwdepresyjnych, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), bupropion, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) i inhibitory monoaminoksydazy (MAO) różnią się między sobą pod względem profilu farmakologicznego. Stosowanie poszczególnych leków może wymagać różnego sposobu dawkowania, monitorowania stężenia leku w osoczu, a leczenie może być różnie tolerowane w zależności od stosowanej dawki. Leki z grupy SSRI charakteryzują się względnie płaską krzywą reakcji na lek w zależności od zastosowanej dawki. W grupie leków SNRI reakcja na leczenie wenlafaksyną zależy wyraźnie od dawki, natomiast przy leczeniu duloksetyną i milnacipranem nie obserwuje się takiej zależności. Monitorowanie stężenia leku we krwi może mieć znaczenie w przypadku leczenia bupropionem i niektórymi lekami trójpierścieniowymi. Inhibitory MAO wykorzystuje się często w leczeniu depresji lekoopornej, a stosowane wówczas dawki mogą przekraczać wartości dopuszczone przez FDA. Zagadnienia omówione w tym artykule dotyczą zarówno problemów klinicznych związanych z rozpoczynaniem leczenia, jak również z dalszym dawkowaniem leków przeciwdepresyjnych.*

## Wstęp

W Stanach Zjednoczonych leki przeciwdepresyjne są jednymi z najczęściej przepisywanych. Są stosowane w leczeniu różnego rodzaju zaburzeń psychicznych, takich jak: wszystkie zaburzenia lękowe, żarłoczność psychiczna, zaburzenia kontroli impulsów oraz nawracające zaburzenia depresyjne występujące u dzieci, młodzieży i dorosłych. Niestety u wielu chorych te leki nie są skuteczne. Różne czynniki wpływają na skuteczność danego leku przeciwdepresyjnego, a do braku reakcji na dany lek może przyczyniać się stosowanie dawek subterapeutycz-

nych i nieodpowiednia długość terapii. Wszystkie te zmienne wpływają na ogólną skuteczność i tolerancję danego leku przeciwdepresyjnego. W niniejszym artykule omówiono zagadnienia związane z dawkowaniem leków przeciwdepresyjnych, czasem trwania i monitorowaniem leczenia.

## Wprowadzenie

U wielu chorych leczonych z powodu depresji nie uzyskuje się zadowalającej poprawy po terapii jednym lub kilkoma lekami przeciwdepresyjnymi. W badaniu Sequenced

Dr Solvason, associate professor, Department of Psychiatry and Behavioral Science, dr DeBattista, associate professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, director, Depression Research and Psychopharmacology Clinics, director, Medical Student Education in Psychiatry, Stanford University, California.

Dr Solvason otrzymywał wsparcie badawcze od firm: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest, GlaxoSmithKline, Neuronetics, był konsultantem lub otrzymywał honoraria od firm: Cephalon, Cyberonics, Eli Lilly, Forest, NeuroPace, Sepracor. Dr DeBattista współpracował z biurami prasowymi firm: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Corcept Therapeutics, Cyberonics, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth, posiada akcje firmy Corcept Therapeutics, otrzymuje wsparcie badawcze od Advanced Neuromodulation Systems, AstraZeneca, Boehringer, Brain Resources, Cephalon, CNS Response, Cyberonics, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Medtronic, Neuronetics, Neupace, Novartis, Pfizer, Wyeth.

Adres do korespondencji: Hugh Brent Solvason, MD, Stanford University Department of Psychiatry, 401 Quarry Rd, Palo Alto, CA 94305, Stany Zjednoczone; e-mail: solvason@stanford.edu.

Treatment Alternatives for Relieve Depression (STAR\*D) u około 50-70% chorych włączonych do badania nie zaobserwowano satysfakcjonującej poprawy podczas leczenia jednym lekiem przeciwdepresyjnym, a co najmniej u 30% pacjentów nie udało się uzyskać remisji objawów depresji po czterech właściwie przeprowadzonych terapiach przeciwdepresyjnych. W badaniu STAR\*D wykorzystano prawdopodobnie najlepszy możliwy scenariusz prowadzenia pacjentów, cechujący się starannym monitorowaniem, częstymi i szczegółowymi badaniami kontrolnymi oraz darmowymi lekami. W omawianym badaniu większość pacjentów otrzymywała leki przeciwdepresyjne w dawkach, które generalnie uważane są za terapeutyczne (średnie dawki leków: citalopram 41,8 mg, bupropion 282,7 mg, sertralina 135,5 mg, wenlafaksyna 193,6 mg).<sup>1</sup> Podobnie jak w badaniu STAR\*D, w większości badań randomizowanych biorą udział bardzo wyselekcjonowane grupy chorych, a przebieg badania jest ściśle monitorowany. Nawet w tak dokładnych badaniach, z udziałem wybranych populacji z niskim wskaźnikiem współchorobowości, odsetki remisji są bardzo małe. W praktyce klinicznej, gdzie mamy do czynienia z bardziej złożoną grupą pacjentów optymalny sposób prowadzenia leczenia przeciwdepresyjnego jest często nieosiągalny. Chorzy zwykle nie mogą przychodzić na częste wizyty kontrolne, a lekarz nie dysponuje odpowiednią ilością czasu dla pacjenta. Dlatego skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego w praktyce klinicznej prawdopodobnie jest nawet znacznie mniejsza niż w badaniach klinicznych typu STAR\*D. Sytuację dodatkowo komplikuje to, że w warunkach opieki ambulatoryjnej przynajmniej od 24 do 49% pacjentów nie jest w stanie zgłosić się do lekarza w ciągu 30 dni w celu przedłużenia terapii. To z kolei powoduje, że co najmniej 76% pacjentów przerywa leczenie po 6 miesiącach. W badaniu STAR\*D wykazano, że około 25% pacjentów przerywało leczenie w okresie obserwacji, która trwała do końca pierwszych 12 tygodni leczenia. Na szczęście u chorych, którzy w przeszłości chorowali na depresję prawdopodobieństwo wypadnięcia z badania było o 33% mniejsze.<sup>2</sup>

Zalecenia dotyczące dawkowania leku, które są podane w ulotce informacyjnej mają pewne ograniczenia, które wiążą się z wynikami badań rejestracyjnych danego leku. Sprawą dyskusyjną jest kwestia, czy terapeutyczna dawka leku określana na podstawie wyników kluczowych badań w tym zakresie i zalecana Physician's Desk Reference<sup>3</sup> jest dawką odpowiednią dla wszystkich chorych. Wiele leków przeciwdepresyjnych jest metabolizowanych w dużym stopniu przez cytochrom P450 (CYP)<sup>4</sup>, a polimorfizm enzy-

mów tego cytochromu, zwłaszcza izoenzymu CYP 2D6 może prowadzić do nieoczekiwanie dużych stężeń leku w osoczu u osób wolno metabolizujących dany lek lub przeciwnie, do zbyt małych stężeń leku u osób szybko metabolizujących dany lek. Nie jest do końca wyjaśnione, czy u osób wolno metabolizujących leki wyższe stężenia leku przeciwdepresyjnego w osoczu mogą poprawiać skuteczność terapii przy zastosowaniu subterapeutycznych dawek leku (np. 5 lub 10 zamiast 20 mg paroksetyny, która jest metabolizowana przez cytochrom CYP 2D6).

### Jaki jest właściwy czas terapii w aktywnej fazie leczenia epizodu depresyjnego?

W pierwszych badaniach kontrolowanych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) przeprowadzonych w 1960 r. leki podawano zazwyczaj przez 4 tygodnie. Obecnie w znaczącej większości badań leki przeciwdepresyjne stosuje się przez 8-12 tygodni. Powszechnie uważa się, że pozytywna reakcja przed upływem 4 tygodni leczenia pozwala przewidzieć skuteczność terapii danym lekiem przeciwdepresyjnym w ciągu 8 tygodni.<sup>6</sup> Chociaż maksymalna skuteczność leku może ujawnić się w ciągu dwóch lub więcej miesięcy terapii.<sup>7-9</sup> Ponadto na podstawie wyników badań można stwierdzić, że w niektórych grupach chorych, na przykład u osób w podeszłym wieku, reakcja na lek może pojawić się później niż u młodszych pacjentów.

Odroczona reakcja na lek pokazuje, że bardzo wczesna poprawa jest nietrwała i może być najprawdopodobniej efektem placebo. Tym niemniej uważa się, że wczesna reakcja na leczenie jest jednym z najsilniejszych predyktorów późniejszej remisji u pacjentów przyjmujących placebo i w grupie aktywnie leczonej, zarówno w populacji dorosłych, jak i w podgrupie osób w podeszłym wieku.<sup>4</sup> Badania oceniające prawdopodobieństwo warunkowe wykazały, że jeśli w ciągu pierwszych 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się jakiegokolwiek poprawy to prawdopodobieństwo, że leczenie będzie skuteczne maleje. Na przykład Papakostas i wsp.<sup>10</sup> wykazali, że jeśli leczenie fluoksetyną w ciągu pierwszych 2-4 tygodni nie zmniejsza nasilenia objawów depresji przynajmniej o 20% to można spodziewać się słabej reakcji na leczenie po 8 tygodniach. W nowszym badaniu Szegedi i wsp.<sup>11</sup> na podstawie metaanalizy<sup>41</sup> badań randomizowanych ocenili prawdopodobieństwo warunkowe reakcji na mirtazapinę w porównaniu do innych leków. Metaanaliza wykazała, że czułym predyktorem braku późniejszej reakcji na lek przeciwdepresyjny jest brak poprawy przynajmniej o 20% w skali depresji Hamiltona w ciągu 2 pierwszych ty-

godni leczenia. Takie wyniki mogą świadczyć o tym, że konieczne jest dokonanie pewnych zmian, jeśli lek jest nieskuteczny w ciągu 2-4 tygodni. Nie do końca wiadomo jednak, co należałoby w takiej sytuacji zrobić. Do wyboru są następujące możliwości: zastosowanie większej dawki dotychczas stosowanego leku, zmiana na lek przeciwdepresyjny z innej grupy lub dodanie drugiego leku w celu wzmocnienia działania (augmentacja). Zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku wydaje się najprostszą strategią postępowania, ale w piśmiennictwie jest mało danych na temat skuteczności takiej interwencji. Fava i wsp.<sup>12</sup> wykazali, że zwiększenie dawki fluoksetyny u pacjentów, u których nie obserwowano do tej pory poprawy było strategią nieco lepszą ilościowo, choć nie statystycznie, niż dodanie litu do leczenia lub zmiana fluoksetyny na nortryptylinę. Taki wniosek jest dosyć zaskakujący, z uwagi na płaski przebieg krzywej reakcja na lek/dawka dla selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Jeśli nie ma dowodów na to, że zwiększenie dawki danego leku jest przeciwskazane, to taka strategia wydaje się pierwszą i najprostszą do wykonania, pod warunkiem dobrej tolerancji leku przez pacjenta. Na podstawie dostępnych danych nie można również z całą pewnością powiedzieć, jaki będzie najlepszy kolejny krok. Wyniki badania STAR\*D wskazują generalnie na niewielką przewagę augmentacji nad zamianą leku na inny. Powszechnie, choć nie zawsze uważa się, że dodanie drugiego leku do monoterapii jest skuteczniejsze niż zmniejszanie dawek dotychczas stosowanego leku i włączenie innego leku we wzrastających dawkach. Z tego właśnie powodu wielu lekarzy preferuje raczej strategię augmentacji niż zamianę leku na inny.

Mimo rosnącej liczby dowodów na to, że obecność wczesnej poprawy zapowiada późniejszą remisję, to nie u wszystkich pacjentów reagujących na leczenie uda się uzyskać pełne ustąpienie objawów. Generalnie uważa się, że po ponad 8 tygodniach terapii można nie uzyskać maksymalnej reakcji na dany lek. Niestety w jednym z badań<sup>14</sup> okazało się, że większość pacjentów przerywała leczenie przeciwdepresyjne w pierwszych 4 tygodniach i tylko 27% z nich przyjmowało lek przez 12 tygodni.

### Leczenie w fazie początkowej

Terapia lekiem przeciwdepresyjnym zaczyna się zwykle od stopniowego zwiększania dawki aż do osiągnięcia minimalnej dawki terapeutycznej, która jest podana w PDR. Minimalna dawka terapeutyczna opublikowana w PDR została ustalona na podstawie kluczowych badań, wymaganych przez FDA

przed zarejestrowaniem danego leku. Dawki TLPD podnosi się stopniowo, często do osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku we krwi, zwracając przy tym uwagę na ujawnianie się działań niepożądanych danego leku. Zwiększanie dawki leku do dawki terapeutycznej zależy od tolerancji leku przez pacjenta. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zmniejsza się przez powolne zwiększanie dawki, zwłaszcza u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leków przeciwdepresyjnych. Takie postępowanie może zwiększyć odsetek osób kontynuujących terapię danym lekiem. W tabeli przedstawiono terapeutyczne zakresy dawek leków przeciwdepresyjnych zarejestrowanych przez FDA.<sup>15</sup>

Jeśli wiadomo, że u pacjenta nie wykazano w przeszłości oporności na leczenie przeciwdepresyjne to należy podnieść dawkę leku, aż do najniższej dawki terapeutycznej, której skuteczności dowiedziono w randomizowanych badaniach klinicznych. Tym niemniej, działania niepożądane mogą ujawnić się także w czasie stopniowego zwiększania dawki leku. Nierzadko zdarza się, że pacjent nie toleruje działań niepożądanych, które pojawiają się przy stosowaniu minimalnych dawek terapeutycznych. W konsekwencji może to skończyć się podawaniem subterapeutycznych dawek leku przeciwdepresyjnego w celu uniknięcia nietolerancji leczenia podczas pierwszej próby wprowadzenia leku.

## Optymalna dawka leku w poszczególnych grupach leków przeciwdepresyjnych

### Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Leki z grupy SSRI są nadal najczęściej przepisywanymi lekami przeciwdepresyjnymi.<sup>16,17</sup> Do czynników wpływających na popularność tej grupy leków należą: niska cena, wygodne dawkowanie, szeroki zakres działania i bezpieczeństwo przy przedawkowaniu. Większość pacjentów dobrze toleruje terapeutyczną dawkę SSRI od początku terapii. Przykładowe dawki początkowe leków to: 50 mg sertraliny, 20 mg paroksetyny lub 10 mg escitalopramu. W badaniach opu-

**TABELA**  
**Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych<sup>15</sup>**

Lek przeciwdepresyjny	Dawka początkowa (mg)	Dawka właściwa (mg)*	Stężenie w surowicy (jeśli przydatne)
<b>SSRI</b>			
Fluoksetyna	20 <sup>†</sup>	40	Nieprzydatne
Paroksetyna	20 <sup>†</sup>	40	Nieprzydatne
Sertralina	20 <sup>†</sup>	100	Nieprzydatne
Fluwoksamina	100 <sup>†</sup>	200	Nieprzydatne
Citalopram	20 <sup>†</sup>	40	Nieprzydatne
Escitalopram	10 <sup>†</sup>	20	Nieprzydatne
<b>SNRI</b>			
Wenlafaksyna	75	225	46–900 nmol/l
Deswenlafaksyna	50	100	Nieustalone
Duloksetyna	60 <sup>†</sup>	60–120	5–135 ng/ml <sup>§</sup>
Mirtazapina	30	60	Nieustalone
Milnacipran <sup>†</sup>	100	200	Nieustalone
Bupropion	300	300–450	10–50 µg/l
<b>TLPD</b>			
Amitryptylina	25 <sup>  </sup>	150–300	70–200 ng/ml
Imipramina	25 <sup>  </sup>	150–300	Nieprzydatne
Klomipramina	25 <sup>  </sup>	100–250	160–670 ng/ml
Nortryptylina	25 <sup>  </sup>	50–150	50–150 µg/l
Dezypramina	25 <sup>  </sup>	150–300	100–160 µg/l
<b>IMAO</b>			
Fenelzyna	10 <sup>¶</sup>	60	Nieprzydatne
Izokarboksazyd	10 <sup>¶</sup>	60	Nieprzydatne
Tranlycypromina	10 <sup>¶</sup>	60	Nieprzydatne
Selegilina w postaci plastrów	6	12	Nieprzydatne

\* Badania z zastosowaniem takiej dawki leku trwały 8 tygodni, takie badanie jest najczęściej uważane za „badanie odpowiednie”.

<sup>†</sup> Lek nie jest dopuszczony przez FDA do leczenia depresji.

<sup>‡</sup> Z powodu nietolerancji, u niektórych pacjentów leczenie często zaczyna się od połowy dawki początkowej.

<sup>§</sup> Wydaje się, że lepszą reakcją na lek uzyskuje się w górnym zakresie stężenia leku w surowicy 5–135 ng/ml.

<sup>||</sup> Dawka początkowa wynosi 25 mg, następnie dawkę zwiększa się o 25 mg co każde 5 dni, kontrola stężenia leku w surowicy jest przydatna w przypadku amin drugorzędowych (nortryptyliny i dezypraminy) i amin trzeciorzędowych- amitryptyliny i klomipraminy. Istotne jest monitorowanie zapisu EKG: na początku leczenia i po 5 dniach od zwiększenia dawki powyżej 50 mg.

<sup>¶</sup> Dawkę początkową 10 mg zwiększa się raz na tydzień, lek przyjmuje się 1 lub dwa razy dziennie (w zależności od tolerancji), dawka docelowa wynosi 40–60 mg w przypadku pacjentów bez udowodnionej lekooporności.

\* Nie ma ograniczeń dietetycznych przy dawce 6 mg, FDA zaleca ograniczenia dietetyczne przy stosowaniu plastrów 9 mg i 12 mg.

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, IMAO – inhibitory monoaminooksydazy, FDA – Food and Drug Administration, EKG – elektrokardiogram.

Solvason HB, DeBattista C. *Primary Psychiatry*, Vol. 16, No 10. 2009.

blikowanych do tej pory nie udowodniono wpływu dawki na skuteczność SSRI. Podobnie, mimo że firmy farmaceutyczne wielokrotnie przeprowadzały badania kliniczne porównujące jeden lek z drugim, udaje się dowieść jedynie tego, że jeden z leków nie jest gorszy od innego. Wykazanie wyższości jednego rodzaju leczenia nad drugim choćby tylko o 10% wymagałoby włączenia do badania około 300 pacjentów.<sup>18</sup> A zatem problem z wykazaniem wpływu dawki na skuteczność leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym jest taki sam, bo aby wykazać, że jedna dawka leku jest skuteczniejsza od innej należy ocenić więcej pacjentów niż zbadano do tej pory.

Niektóre prace, takie jak kluczowe badania dopuszczające escitalopram do leczenia wykazały, że dawka 20 mg daje więcej korzyści niż dawka 10 mg. Tym niemniej, takie badania nie były w stanie udowodnić, że jeden sposób leczenia jest lepszy niż drugi i dlatego nie ma dowodów na występowanie prawdziwego efektu dawki.<sup>19</sup> Współpraca w leczeniu może się poprawić, jeśli lekarz ostrzeże pacjenta przed możliwością wystąpienia działań niepożądanych i omówi z nim konieczność kontynuacji leczenia nawet, gdy nie ma natychmiastowych wyników terapii. Podobnie szansa na utrzymanie się pacjenta w leczeniu zwiększa się wtedy, gdy chory informuje telefonicznie lekarza przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu przyjmowania leku lub o zmianie dawki leku przeciwdepresyjnego. W praktyce niektórzy pacjenci skupiają się na ilości przyjmowanych miligramów, przypisując ujemne cechy lekom podawanym w większych dawkach, na przykład 50 mg sertraliny może być gorzej tolerowane niż 10 mg citalopramu. Jest to problem, który również należy omówić na początku leczenia.

Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia subterapeutyczną dawką leku jest jakaś niewielka reakcja, to lekarze zwykle zwiększają dawkę. Generalnie szybsze zwiększanie dawki pozwoliłoby na leczenie dawkami terapeutycznymi w 2-4 tygodniu terapii i na ocenę reakcji na lek. Takie postępowanie ogranicza jednak stopień tolerancji przez pacjenta maksymalnej dawki zalecanej przez producenta leku. Warto zauważyć, że utrzymanie minimalnej dawki terapeutycznej przez ponad 16 tygodni może poprawić reakcję na leczenie w takim samym stopniu jak zwiększanie dawki co każde 2-4 tygodnie.<sup>20</sup>

Nie ma dowodów na to, że monitorowanie stężenia leków z grupy SSRI jest jakoś szczególnie przydatne (za wyjątkiem sytuacji, gdy ma to znaczenie dla oceny współpracy w leczeniu), ponieważ występuje znaczna zmienność międzyosobnicza dla stężeń leku w osoczu i względnie słaba zależność między stężeniem leku we krwi a jego skutecznością lub toksycznością.<sup>21</sup> Niemniej jednak, bada-

nia nad stężeniem leków we krwi, jakie prowadzono w czasie randomizowanych badań klinicznych, dostarczyły pewnych informacji na temat zależności między stężeniem SSRI w surowicy, a reakcją na leczenie. W badaniach tych określono typowe zakresy stężeń w surowicy dla paroksetyny: 70-120 µg/l, 22-23 fluoksetyny i norfluoksetyny 120-300 µg/l, 24 oraz sertraliny 10-50 µg/l.<sup>25</sup> W naturalistycznym badaniu, w którym wzięło udział ponad 8000 pacjentów leczonych citalopramem lub escitalopramem, średnie stężenie leków w surowicy wyniosło odpowiednio: 65-372 nmol/l dla citalopramu i 71-673 nmol/l dla escitalopramu.<sup>26</sup> Z uwagi na szeroki zakres terapeutyczny leków z grupy SSRI, rutynowe monitorowanie stężenia leku we krwi nie jest przydatne ani zalecane. Tym niemniej, monitorowanie terapeutycznych stężeń leku we krwi może być użyteczne u osób niereagujących na lek albo u pacjentów, którzy nie tolerują działań niepożądanych pojawiających się przy stosowaniu małych dawek. Ocena stężenia leku we krwi może dać ogólną informację o tym, jak dany pacjent wypada w porównaniu do wyników badań populacyjnych. Niemożność wykazania nawet małego stężenia leku w surowicy może świadczyć o tym, że pacjent szybko metabolizuje dany lek lub nie stosuje się do zaleceń.

### Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), takie jak: wenlafaksyna, desmetylowenlafaksyna (deswenlafaksyna), duloksetyna i milnacipran (zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych jedynie do leczenia fibromialgii, natomiast w Europie lek ten był wielokrotnie badany jako lek przeciwdepresyjny) są coraz częściej stosowane w leczeniu depresji, niektórych zaburzeń lękowych i pewnych zespołów bólowych. Wenlafaksyna stosowana w małych dawkach hamuje przede wszystkim wychwyt zwrotny serotoniny.<sup>27</sup> Większość lekarzy zgadza się z tezą, że wenlafaksyna w dawce 150 mg jest lekiem o prawdziwie podwójnym mechanizmie działania.<sup>28</sup> Uważa się, że deswenlafaksyna ma podwójny mechanizm działania już przy stosowaniu dawki początkowej 50 mg.<sup>29</sup> Niektórzy pacjenci nie tolerują jednak minimalnych dawek i rozmiaru tabletek. W takiej sytuacji doradza się czasem pacjentowi aby przyjmował tabletki co drugi dzień lub dzielił je, mimo że producent nie zaleca takiego postępowania. Chociaż w kluczowych badaniach klinicznych, porównujących duloksetynę z placebo, stosowano 60 mg duloksetyny to okazało się, że jest ona skuteczna w dawce 40 mg i jest to najmniejsza dawka terapeutyczna zalecana w leczeniu dużej depresji.<sup>30</sup> U wielu pacjentów konieczne jest stopniowe zwiększanie

dawki duloksetyny, zaczynając od 20 lub 30 mg, głównie z powodu tendencji do wywoływania nudności przez ten lek. Początkowa dawka milnacipranu, jaką stosowano u chorych na depresję wynosiła 50-100 mg/24 h w większości badań klinicznych.<sup>31</sup> W przypadku SNRI, liniową zależność między dawką a reakcją na leczenie stwierdzono przy leczeniu wenlafaksyną.<sup>32</sup> Podawanie wenlafaksyny w formie o natychmiastowym uwalnianiu w wyższych dawkach, aż do 375 mg/24 h, łączy się z większą skutecznością, ale i z bardziej nasilonymi działaniami niepożądanymi. W przypadku innych SNRI nie ma niezbitych dowodów na to, że większe dawki tych leków są skuteczniejsze niż najmniejsze dawki terapeutyczne. Jest zbyt mało odpowiednich badań oceniających skuteczność leczenia w zależności od dawki, by wydać ostateczną opinię na temat użyteczności większych dawek dla pozostałych leków. W badaniach nad skutecznością leków podaje się badanej grupie pacjentów różne dawki leków i nie można wykazać, czy większe dawki mogą być przydatne u konkretnej osoby. W praktyce klinicznej okazuje się, że mniej pacjentów uzyskuje remisję przy zastosowaniu 120 mg duloksetyny, ale u części z nich zmniejszenie dawki do 60 mg powoduje nawrót objawów choroby. Podczas podawania dużych dawek duloksetyny, deswenlafaksyny i milnacipranu obserwuje się wyraźnie liniową zależnością między wielkością dawki a narażeniem pacjenta na większe działania niepożądane i nietolerancję leku.<sup>9,23</sup> Jeśli pacjent otrzymuje minimalną terapeutyczną dawkę leku i lek nie jest skuteczny, to uzasadnione jest stopniowe zwiększanie dawki aż do maksymalnej, która była tolerowana przez pacjentów w badaniach klinicznych. Są to następujące dawki: 400 mg/24 h dla deswenlafaksyny, 34 120 mg/24 h dla duloksetyny<sup>35</sup> i 200 mg/24 h dla milnacipranu.<sup>33</sup>

Tak jak w przypadku leków z grupy SSRI, duża zmienność międzyosobnicza stężeń SNRI w surowicy nie koreluje dobrze ani z reakcją na leczenie, ani z toksycznością leku. A zatem monitorowanie terapeutycznych stężeń leków z grupy SNRI ma ograniczoną użyteczność, za wyjątkiem pacjentów, u których nie ma żadnej reakcji na leczenie lub tych, którzy bardzo źle tolerują lek. W grupie 1781 pacjentów, którym podawano wenlafaksynę w dawce 75-225 mg/24 h okazało się, że jej stężenie w osoczu mieściło się w zakresie 46-900 nmol/l, a średnio wyniosło 225 nmol/l.<sup>26</sup> W przypadku duloksetyny również występuje zależność między jej stężeniem we krwi a kliniczną reakcją na leczenie. W jednym z badań otwartych<sup>9</sup> podawano 30-120 mg duloksetyny, a stężenia leku w osoczu wynosiły 5-135 ng/ml po 4 tygodniach leczenia. I ponownie – szerokie okno terapeutyczne powoduje, że oznaczanie stęże-



nia leku we krwi nie wyjaśni, czy pacjent przyjmuje już terapeutyczną dawkę leku. Natomiast w przypadku duloksetyny, większe stężenia leku w osoczu częściej łączyły się z reakcją na leczenie.<sup>9</sup> Aktualnie nie ma wystarczających informacji na temat typowych stężeń pozostałych SNRI.

### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne były dominującą grupą leków przeciwdepresyjnych, aż do pojawienia się na rynku SSRI w późnych latach 80. ubiegłego wieku. Terapia TLPD jest obecnie zarezerwowana zazwyczaj dla pacjentów, którzy nie reagują na inne, słabsze leczenie lub dla określonych grup chorych, na przykład z bólem neuropatycznym, którzy nie reagują albo nie tolerują leków z grupy SNRI. Głównym ograniczeniem w stosowaniu TLPD jest możliwość wywołania zaburzeń przewodzenia w mięśniu sercowym, takich jak na przykład wydłużenie odstępu QTc i ryzyko wystąpienia zagrażających zaburzeń rytmu przy przedawkowaniu. I dlatego, podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi pacjentów zagrożonych samobójstwem, lekarz musi brać pod uwagę ryzyko takich powikłań. W przypadku stosowania TLPD, wskazana jest ocena zapisu EKG przed rozpoczęciem leczenia i dalsze monitorowanie zapisu EKG w czasie zwiększania dawki, zwłaszcza u bardzo młodych osób lub u pacjentów w podeszłym wieku. Podobnie w trakcie podnoszenia dawki leku zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, ponieważ TLPD mogą wywoływać ortostatyczne zmiany ciśnienia tętniczego.

Na początku leczenia TLPD stosuje się zwykle małe dawki. Leczenie dezipraminą, nortryptyliną, amitryptyliną i imipraminą zaczyna się najczęściej od dawki 25 mg i zwiększa dawkę co każde 5 dni, aż do osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku we krwi.<sup>36</sup> Podawanie wszystkich wymienionych leków łączy się z działaniem sedatywnym, co powoduje, że są one stosowane jak leki nasenne, czyli podawane na noc. Jeśli pacjent dobrze toleruje dawkę początkową, to uzasadnione jest zwiększenie dawki leku o 25 mg, co każde 5-7 dni w celu osiągnięcia dawki terapeutycznej.

Leki trójpierścieniowe są jedyną grupą leków przeciwdepresyjnych, w której monitorowanie terapeutycznego stężenia leku w trakcie leczenia jest standardem postępowania. W przypadku imipraminy nie wykazano wyraźnego związku między stężeniem w surowicy a reakcją na leczenie.<sup>37</sup> Opisano za to zależność między stężeniem imipraminy w połączeniu z dezipraminą (aktywny metabolit). Jedno z badań<sup>38</sup> wykazało, że stężenie obydwu leków >265 ng/ml łączy

się 1,7-3,0 razy większym wzrostem wskaźnika reakcji na leczenie. Inne dane pokazują, że stężenie imipraminy >244 µg/l daje większe prawdopodobieństwo reakcji klinicznej.<sup>38</sup>

Nortryptylina, będąca aminą drugorzędową ma określone okno terapeutyczne, które wiąże się ze skutecznością i tolerancją tego leku. Stężenie nortryptyliny poniżej okna terapeutycznego koreluje z brakiem działania terapeutycznego, a większe stężenie łączy się toksycznością leku. Dla nortryptyliny ustalono konkretne okno terapeutyczne i trzeba monitorować stężenia leku we krwi podczas ustalania dawki, tak aby zapewnić stężenie nortryptyliny w surowicy w granicach 50-150 µg/l. Zaobserwowano, że u około 70% pacjentów, u których stężenie leku było w granicach okna terapeutycznego osiągnięto remisję. Dla porównania, jeśli stężenia leku były niższe od zalecanych to objawy ustąpiły całkowicie u 29% pacjentów.<sup>39</sup> Stężenia dezipraminy w osoczu, które łączy się z uzyskaniem remisji mieszczą się w zakresie 100-160 µg/l. W przypadku amitryptyliny mamy szeroką rozpiętość okna terapeutycznego: 70-200 ng/ml. Taki zakres ustalono po zbadaniu małej liczebnie grupy (n=25).<sup>40</sup> Zakres stężeń terapeutycznych w surowicy dla klomipraminy może się mieścić w zakresie między 160-670 ng/ml.<sup>37</sup> Warto zauważyć, że za wyjątkiem nortryptyliny, dane na temat zależności między reakcją terapeutyczną a stężeniem TLPD we krwi są bardzo ograniczone. Tak jak można było oczekiwać, wszystkie zależności między reakcją na lek, a dawką leku wyraźnie powtarzają się w zakresie stężeń terapeutycznych u osób reagujących i nie reagujących na leczenie. Pozostałe TLPD nie mają jasno określonego okna terapeutycznego ale średnie stężenia leku we krwi zostały ustalone dla wszystkich trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Działania niepożądane ograniczają w taki sam sposób zwiększanie dawek leków, jak w innych grupach leków przeciwdepresyjnych.

### Bupropion

Bupropion uważa się przede wszystkim za lek o działaniu pośrednio noradrenergicznym, mającym pewne właściwości dopaminergiczne. Liczba badań na zwierzętach, które wykazały siłę zwrotnego wychwytu noradrenaliny lub dopaminy przez bupropion jest ograniczona. Nie ma rzetelnych badań tego typu z udziałem ludzi. Częste działania niepożądane bupropionu to: suchość w ustach, zaparcia, bóle głowy i drżenie, które ujawnia się zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek. Na początku leczenia pacjenci zwykle tolerują dawkę 300 mg/24 h. Tym niemniej, biorąc pod uwagę poglądy pacjentów na przepisywane dawki leku, być może lepiej jest rozpocząć leczenie od 150 mg i kontynuować przez 3-7 dni, a następnie

zwiększyć dawkę do rekomendowanej terapeutycznej dawki leku: 300-450 mg/24 h.

Bupropion jest metabolizowany w mechanizmie pierwszego przejścia do trzech zasadniczych metabolitów: hydroksybupropionu, treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu. Kilka badań wykazało zależność między stężeniem leku macierzystego w surowicy a reakcją na leczenie bupropionem.<sup>41,42</sup> Wykazano, że stężenia bupropionu w zakresie 10-50 µg/l łączy się z większą skutecznością niż większe i mniejsze stężenia tego leku we krwi. Stwierdzono ponadto związek między dużym stężeniem bupropionu w surowicy, a toksycznością i ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych.<sup>42,43</sup> A zatem, monitorowanie stężeń bupropionu może być wskazane u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie i u chorych z większym ryzykiem napadu drgawkowego, na przykład u osób z urazem głowy lub z żarłocznością psychiczną w wywiadzie.

### Inhibitory monoaminooksydazy

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są lekami zarezerwowanymi do leczenia pacjentów, u których zawiodło leczenie innymi rodzajami leków przeciwdepresyjnych [należy przypomnieć, że w Polsce dopuszczone do obrotu są tylko selektywne, odwracalne inhibitory MAO (przyp. red. wyd. pol.)]. Tak odległa pozycja w algorytmie leczenia wynika ze zwiększonego ryzyka wystąpienia potencjalnie zagrażających życiu interakcji z lekami hamującymi wychwyty serotoniny (SSRI, SNRI, niektóre TLPD – klomipramina, imipramina i leki innego rodzaju, jak na przykład meperydyna). Kolejnym utrudnieniem podczas leczenia IMAO jest konieczność stosowania przez pacjenta diety ubogiej w tyraminę.

Leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (wszystkie aktualnie dostępne IMAO oprócz selegiliny, którą podaje się w formie tabletek lub plastrów naklejanych na skórę) należy rozpocząć od 10 mg/24 h i zwiększać dawki o 10 mg tygodniowo aż do osiągnięcia dawki docelowej. Takie postępowanie ma na celu zminimalizowanie działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze. W przypadku fenzyliny, która dostępna jest w formie tabletek 15 mg, leczenie należy zacząć od dawki 15 mg dziennie i zwiększać dawkę o 15 mg co tydzień. Często, korzystne jest podawanie leku 2 razy dziennie.

Selegilina w postaci systemu przezskórnego jest dostępna w dawce 6, 9 i 12 mg. Najmniejsza dawka selegiliny (6 mg) jest dawką terapeutyczną. Przy zastosowaniu najmniejszej dawki terapeutycznej selegiliny w postaci plastra występuje dodatkowa korzyść, ponieważ FDA nie wymaga w tym przypadku ograniczeń dietetycznych.<sup>44</sup> Wszystkie zagrożenia wiążące się z interakcjami z lekami serotonergicznymi, niektórymi opioidowymi



**Informacja o leku Solian® (Amisulpridum)** – 200 mg, tabletki; 400 mg, tabletki powlekane.

**Opis działania:** Preparat Solian® zawiera substancję czynną amisulpryd. Jest lekiem neuroleptycznym, który wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D<sub>2</sub> i D<sub>4</sub>. W przeciwieństwie zarówno do klasycznych, jak i atypowych neuroleptyków amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, alfa-adrenergicznych, histaminergicznych H<sub>1</sub> ani cholinergicznych. Amisulpryd w dużych dawkach silnie blokuje postsynaptyczne receptory D<sub>2</sub> w strukturach układu limbicznego niż w prządkowiu. Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D<sub>2</sub> i D<sub>4</sub>, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”. **Wskazania do stosowania:** Amisulpryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stopienienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także chorych z przewagą objawów negatywnych. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników preparatu, stosowanie u pacjentów z nowotworami, których wzrost jest zależny od poziomu prolaktyny, np. gruczolakami przysadki typu prolactinoma, rakiem piersi; guz chromochłonny nadnerczy; stosowanie u dzieci poniżej 15 lat, okres karmienia piersią, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min), stosowanie jednocześnie z sultoprydem, agonistami dopaminergicznymi oprócz lewodopy z wyjątkiem pacjentów z chorobą Parkinsona.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Podobnie jak w przypadku stosowania innych neuroleptyków możliwe jest wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego. W przypadku wystąpienia objawów zespołu należy przerwać podawanie amisulprydu. Amisulpryd powoduje zależe od dawki wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Działanie to może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak torsades de pointes. Amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W przypadkach niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć. Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, zatem pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani w czasie leczenia tym lekiem. **Dawkowanie:** W ostrych zaburzeniach psychotycznych zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawk ponad 1200 mg na dobę, zaleca się zatem, aby nie podawać dawki leku większej niż 1200 mg na dobę. U chorych, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki leku należy ustalić tak, żeby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych (400 do 800 mg na dobę). Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką preparatu. W zaburzeniach z przewagą objawów negatywnych zaleca się podawanie leku drogą doustną w dawkach wynoszących od 50 do 300 mg na dobę. W każdym przypadku dawkę leku ustala lekarz indywidualnie. W przypadku dawek powyżej 400 mg na dobę zaleca się podawanie leku 2 razy na dobę. U osób w podeszłym wieku amisulpryd należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności z uwagi na możliwość wystąpienia spadków ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernej sedacji. W przypadku niewydolności nerek dawkę leku należy zmniejszyć do połowy u pacjentów, u których klirens kreatyniny (CR<sub>cl</sub>) mieści się w zakresie 30-60 ml/min, oraz do jednej trzeciej dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny (CR<sub>cl</sub>) mieści się w zakresie 10-30 ml/min. Stosowanie w niewydolności wątroby: nie ma konieczności modyfikowania dawki w przypadku zaburzeń czynności wątroby. **Działania niepożądane:** Często występują: bezsenność, niepokój, pobudzenie; mogą wystąpić objawy pozapiramidowe (drżenie i wzmożone napięcie mięśniowe, zwiększenie wydzielania śliny, akatyzja, hipokineza); zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi (jest to zjawisko przemijające, ustępujące po zaprzestaniu stosowania preparatu. Hiperprolaktynemia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, obrzęczenie piersi, zmniejszenie libido, impotencję, oziębłość płciową); zwiększenie masy ciała. Szczegółowe informacje o leku zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pozwolenie wydane przez Ministra Zdrowia nr: 8409, 8410. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis France, 1-13 boulevard Romain Rolland, 75 014 Paryż, Francja. Informacja udziela: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. 022 280 00 00, fax 022 280 00 01. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie: www.sanofi-aventis.com.pl. Lek wydawany na receptę. Solian® 200 mg: cena urzędowa 125 zł, maksymalna dopłata dla pacjenta 3,20 zł; Solian® 400 mg: cena urzędowa 250 zł, maksymalna dopłata dla pacjenta 3,20 zł (Dziennik Ustaw nr 35 z 2009 roku). PL.AMI.09.06.01

**sanofi aventis**

Zdrowie przede wszystkim

lekami przeciwbólowymi i lekami sympatykomimetycznymi (wiele z nich dostępnych jest bez recepty i stosowanych do leczenia objawów przeziębienia) dotyczą wszystkich dawek selegiliny, stosowanej w postaci plastrów naklejanych na skórę.

Ponieważ pacjentów leczonych IMAO uważa się za bardziej lekoopornych to dawka terapeutyczna w tym przypadku jest słabo zdefiniowana. Jeśli pacjent pomyślnie reaguje na dawki 20, 40 lub 60 mg/24 h, to oczywiście nie ma sensu dalej ich zwiększać. Jeszcze większe obawy psychofarmakologów wywołuje problem bezpiecznego stosowania maksymalnych dawek IMAO. W praktyce klinicznej u pacjentów lekoopornych dość często stosuje się fenelzynę, izokarboksazyd lub tranlycyprominę w dawkach 90 mg/24 h. Wielkość stosowanej dawki zależy ostatecznie od nasilenia działań niepożądanych i stopnia poprawy klinicznej. Doświadczeni lekarze stosują jeszcze większe dawki u pacjentów z przewlekłą, wyniszczającą depresją, która nie reagowała na leczenie różnymi kuracjami przeciwdepresyjnymi.

Nie ma wyraźnej zależności między stężeniem IMAO w surowicy a reakcją na lek. Tym niemniej jest związek między aktywnością płytkowej monoaminoooksydazy a skutecznością leczenia. Działanie przeciwdepresyjne leku łączy się z około 85% zahamowaniem aktywności monoaminoooksydazy płytkowej.<sup>45</sup> Niestety, oznaczanie stopnia zahamowania monoaminoooksydazy płytkowej nie jest łatwo dostępne poza laboratoriami w ośrodkach badawczych.

## Podsumowanie

Zalecenia opublikowane w PDR odnośnie dawkowania leków przeciwdepresyjnych są przydatne ale niepełne. Pacjenci mogą reagować na dawki mniejsze niż ustalone terapeutyczne. Niekiedy konieczne może być podawanie wyższych dawek niż zwykle zalecane. Monitorowanie terapeutycznych stężeń leków jest szczególnie użyteczne w przypadku ustalania dawki terapeutycznej TLPD o budowie amin drugorzędowych. Może też być przydatne w przypadku leczenia bupropionem i pozostałymi TLPD. Poza tym, średnie stężenia leków z grupy SSRI i SNRI, jakie określono w czasie badań naturalistycznych mogą pełnić rolę ogólnych wskaźówek dla lekarzy.

## Piśmiennictwo

- Rush AJ. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(suppl 10):8-10.
- Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1189-1197.
- Physicians' Desk Reference. 64th ed. New York, NY: Thomson Reuters; 2009.
- Mula M. Anticonvulsants - antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab*. 2008;9(8):730-737.

- Seeringer A, Kirchheiner J. Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants. *Clin Lab Med*. 2008;28(4):619-626.
- Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(4):269-275.
- Flint AJ. Pharmacologic treatment of depression in late life. *CMAJ*. 1997;157(8):1061-1067.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
- Volonteri L, Colasanti A, Cerveri G, et al. Clinical outcome and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a 12-week study with plasma levels. *J Psychopharmacol*. April 30, 2009. [Epub ahead of print].
- Papakostas GI, Petersen T, Sklarisky KG, Nierenberg AA, Alpert JE, Fava M. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. *Psychiatr Res*. 2007;149(1-3):195-200.
- Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):344-353.
- 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.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-1252.
- Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):101-108.
- Schatzberg A, Cole J, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 6th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2007.
- Center for Disease Control and Prevention. "Health, United States, 2008 With Special Feature on Health in Young Adults". Washington, DC: US Dept of Health and Human Services, National Center for Health Statistics; 2008
- Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):848-856.
- Leon AC. Are two antidepressant mechanisms better than one? Issues in clinical trial design and analysis. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 4):31-36.
- Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(3):159-169.
- Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(6):1303-1318.
- Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;255(6):387-400.
- Lundmark J, Scheel Thomsen I, Fjord-Larsen T, et al. Paroxetine: pharmacokinetic and antidepressant effect in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:76-80.
- Bayer AJ, Roberts NA, Allen EA, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:85-86.
- Kelly MW, Perry PJ, Holstad SG, Garvey MJ. Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and

- antidepressant response. *Ther Drug Monit.* 1989; 11(2):165-170.
25. Ronfeld RA, Wilner KD, Baris BA. Sertraline. Chrono-pharmacokinetics and the effect of coadministration with food. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32 (suppl 1): 50-55.
  26. Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit.* 2009;31(1):42-56.
  27. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(5):503-509.
  28. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther.* 2003;25(8):2138-2154.
  29. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GE. Biochemical, neurophysiological, and behavioral effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res.* 1991;23:191-199.
  30. Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range. *J Psychiatr Res.* 2006;40(4):337-348.
  31. Delini-Stula A, Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Hum Psychopharmacol.* 2000;15(4): 255-260.
  32. Lindauer A, Siepmann T, Oertel R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of venlafaxine: pupillary light reflex as a test system for noradrenergic effects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(11): 721-731.
  33. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2008;22(7):587-602.
  34. Kamath J, Handratta V. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(12): 1787-1797.
  35. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Human Psychopharmacol.* 2009;24(3):177-190.
  36. Williams GO. Management of depression in the elderly. *Prim Care.* 1989;16(2):451-474.
  37. Radziwon-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, et al. Therapeutic tricyclic antidepressant drug monitoring in younger and older depressive patients. *Pharmacol Rep.* 2006;58(4):501-506.
  38. Perry PJ, Pfohl BM, Holstad SG. The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. A retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(6):381-392.
  39. Perry PJ, Alexander B. Rational use of antidepressants. *Prim Care.* 1987;14(4):773-783.
  40. Ulrich S, Northoff G, Wurthmann C. Serum levels of amitriptyline and therapeutic effect in non-delusional moderately to severely depressed in-patients: a therapeutic window relationship. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34 (1):33-40.
  41. Preskorn SH. Should bupropion dosage be adjusted based on therapeutic drug monitoring. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(4):637-645.
  42. Golden RN, De Vane CL, Laizure SC, Rudorfer MV, Sherer MA, Potter WZ. Bupropion in depression. II. The role of metabolites in clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(2):145-149.
  43. Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH. Therapeutic drug monitoring of bupropion. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;147(12):1690-1691.
  44. Nandagopal JJ, DelBello MP. Selegiline transdermal system: a novel treatment option for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(10):1665-1673.
  45. Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(suppl):5-18.

## Komentarz



**Dr hab. n. med.  
Łukasz Świącicki**

Leki przeciwdepresyjne, stosowane obecnie tak często jak nigdy w całej historii psychiatrii, wzbudzają wiele poważnych kontrowersji. Z jednej strony są źródłem nadziei dla ogromnych rzesz pacjentów cierpiących na ciężką chorobę, jaką jest depresja. Z drugiej strony jednak rozczarowują swoją niewystarczającą skutecznością, a nawet bywają oskarżane o powodowanie bardzo poważnych działań niepożądanych i powikłań, w tym także o zwiększanie ryzyka samobójstw. Prawdopodobnie jedną z istotnych przyczyn występowania, czy nawet nasilania się, tego typu kontrowersji jest niewystarczająco dokładne stosowanie się do zasad leczenia. Codzienne doświadczenie lekarzy konsultujących pacjentów z różnych stron kraju wskazuje, że każdy artykuł podobny do omawianej pracy Solvasona, jest artykułem potrzebnym. Autor w skróty i zwarty sposób przedstawia podstawowe

we grupy leków przeciwdepresyjnych (choć polskiemu Czytelnikowi z pewnością będzie brakować informacji na temat tak popularnych u nas leków jak mianseryna, mir-tazapina czy tianeptyna) z punktu widzenia zasad ich dawkowania. Przypomina także, że choć optymalnie skuteczna kuracja przeciwdepresyjna powinna trwać 8-12 tygodni, to jednak wstępnej oceny skuteczności leku można ze sporym prawdopodobieństwem dokonać już po upływie dwóch tygodni. Autor bardzo skrótowo porusza zagadnienie zasad postępowania w przypadku nieskuteczności pierwszej stosowanej terapii przeciwdepresyjnej, słusznie przypomina jednak to o czym chyba najczęściej się zapomina. Wydaje się, że w przypadku leku przeciwdepresyjnego, którego tolerancja jest dobra, a przynajmniej wystarczająca, a stosowana dawka nie jest maksymalną zalecaną przez producenta, najbezpieczniejszą metodą postępowania jest po prostu dalsze stopniowe zwiększanie dawki już stosowanego leku. Tymczasem w praktyce niezwykle często można spotkać stosowanie często mocno ryzykownych i niezbadanych terapii skojarzonych. Oczywiście terapie skojarzone mają swoją ustaloną pozycję w leczeniu depresji lekopo-nej, jednak zazwyczaj, wobec braku wystarczających danych pozwalających

na pełną ocenę ryzyka interakcji, są raczej złem koniecznym.

Dość szczegółowo omawiane przez Solvasona zagadnienie związku między dawką leku a jego skutecznością jest dla polskiego Czytelnika jedynie ciekawostką bez praktycznego znaczenia. Chyba nigdzie w Polsce nie ma możliwości oznaczenia stężenia leków przeciwdepresyjnych, poza warunkami badań naukowych. Stąd też przydatność takich informacji w praktyce jest znikoma. Na marginesie warto także, z nieukrywaniem, wspomnieć, że polscy lekarze mają do dyspozycji coraz mniej trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych, a więc leków, które również przez autora omawianego opracowania są oceniane, jako służące do terapii w sytuacjach szczególnie trudnych. Ponieważ tych sytuacji szczególnie trudnych jest jak się wydaje w terapii depresji raczej coraz więcej niż coraz mniej, można tylko ubolewać, że z polskiego rynku znikają kolejne TLPD, a tak przydatny i często chwalony lek jak nortryptylina nigdy nie był u nas zarejestrowany. Polska psychiatria wydaje się na skutek takich działań firm farmaceutycznych przypominać człowieka z krocząca amnezją – zapominamy o wszystkim co było, a równocześnie z radością witamy coraz to nowe leki, które wcale nie rozwiązują naszych starych problemów...

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie