

Optimalizacja leczenia depresji

Prof. dr hab. med. Dominika Dudek,
kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych, Katedra
Psychiatrii CM UJ, Instytut Farmakologii PAN

Mimo dostępności coraz to nowych leków przeciwdepresyjnych (LPD) o różnorodnych mechanizmach działania, wykazano, że aż jedna trzecia pacjentów z nawracającą depresją o głębokim nasileniu nie uzyskuje poprawy po pierwszej kuracji lekami przeciwdepresyjnymi, 20 proc. pacjentów cierpi na stałe objawy depresyjne po okresie dwóch lat leczenia, a 10 proc. pacjentów pozostaje depresyjnymi, pomimo leczenia wieloma różnymi tymoleptykami. Przyjmuje się, że leczenie LPD pierwszego rzutu pozwala uzyskać remisję objawową u 25-35 proc. chorych.[1] W badaniu STAR-D jedynie u 1/3 pacjentów udało się uzyskać odpowiedź terapeutyczną na pierwszy zastosowany LPD; nawet po roku leczenia kolejno czterema różnymi LPD, z których każdy był stosowany przez 12 tygodni, stan remisji osiągnęło tylko 2/3 chorych.[2] U 50-60 proc. obserwuje się poprawę kliniczną, która definiowana jest jako co najmniej 50-proc. redukcja w skalach mierzących nasilenie depresji (Skala Depresji Hamiltona czy Skala Montgomery-Asberg). Wynika z tego, że 40-50 proc. chorych nie osiąga poprawy lub osiąga jedynie częściową poprawę. A u ponad 30 proc. pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, utrzymują się objawy rezydualne.

W tym miejscu warto zwrócić uwagę na zasadniczą różnicę pomiędzy remisją a poprawą i odpowiedzią terapeutyczną.

Termin **poprawa** (*improvement*) oznacza 20- lub 30-proc. spadek punktacji w skalach mierzących nasilenie depresji (np. w Skali Hamiltona – HDRS) w stosunku do pomiaru wyjściowego.

Odpowiedź terapeutyczna (*response*) to redukcja nasilenia depresji o co najmniej połowę w stosunku do stanu wyjściowego. Jest to najczęściej analizowany parametr w badaniach dotyczących krótkoterminowej skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego.

TABELA 1

SKUTKI NIEPEŁNEJ REMISJI
3x wzrost ryzyka wczesnego nawrotu
3-5x skrócenie okresu, po którym nastąpi kolejny epizod (w przypadku pierwszego zachorowania czas ten skraca się nawet 12 razy!)
zwiększenie liczby i częstości epizodów
wzrost ryzyka chronicznego przebiegu choroby
wzrost ryzyka pojawiania się epizodów o większym nasileniu
zmniejszenie szansy na osiągnięcie stanu pełnego wyleczenia
częstsze występowanie myśli i zachowań samobójczych w okresie remisji
ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych

TABELA 2

MOŻLIWE PRZYCZYNY NIESKUTECZNOŚCI LECZENIA DEPRESJI	
A – adekwatność terapii	<ul style="list-style-type: none"> • Adekwatny wybór LPD (profil objawów, typ depresji, tolerancja, akceptacja przez pacjenta, interakcje z innymi lekami) • Adekwatne dawkowanie • Adekwatny czas terapii • Poziom leku we krwi (metabolizm szybki kontra wolny) • Strategie zwiększające skuteczność • Stosowanie psychoedukacji, budowanie przymierza terapeutycznego
B – behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę	<ul style="list-style-type: none"> • Utraty • Wydarzenia życiowe wymagające adaptacji • Bilans życia • Problemy w relacjach rodzinnych i partnerskich • Problemy ekonomiczne i zawodowe • Wtórne korzyści z choroby • Objawy jako element kontroli nad otoczeniem
C – współpraca z pacjentem (<i>compliance</i>)	40 proc. pacjentów przerywa terapię w ciągu pierwszych 30 dni, dalsze 30 proc. w ciągu następnych 60 dni
D – diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> • Współistniejące choroby somatyczne (np. niedoczynność tarczycy) • Niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego • Depresje organiczne • Depresje w przebiegu CHAD • Współistnienie innych zaburzeń (zaburzenia osobowości, uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia lękowe)

Wynika z tego, iż jeśli mamy do czynienia z pacjentem głęboko depresyjnym, mającym wysoką punktację w skalach, to mimo uzyskania tzw. poprawy lub odpowiedzi terapeutycznej, chory nadal może pozostawać w klinicznej depresji.

Terminem **remisja** określa się brak objawów chorobowych lub utrzymywanie się ich w minimalnym stopniu, pozwalający na powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania, zaś **wyleczenie** to stan remisji, który utrzymuje się przez okres dłuższy niż 6-12 miesięcy. Remisja może być **pełna**, kiedy to pacjent jest całkowicie wolny od objawów chorobowych, lub **niepełna**, co oznacza utrzymywanie się pojedynczych symptomów o niewielkim nasileniu.

Głównym celem leczenia zaburzeń depresyjnych jest osiągnięcie pełnej remisji objawowej i funkcjonalnej. Zadowolenie się niepełną remisją niesie za sobą poważne konsekwencje i wiąże się z większym ryzykiem nawrotów, gorszym funkcjonowaniem, większym ryzykiem nadużywania alkoholu i innych substancji uzależniających, większym ryzykiem podejmowania prób samobójczych.

Porównanie pacjentów, u których leczenie przeciwdepresyjne przyniosło pełną remisję, i pacjentów, u których udało się osiągnąć tylko odpowiedź terapeutyczną, wskazuje, iż ci pierwsi lepiej funkcjonują w pracy i w relacjach interpersonalnych, czują się lepiej fizycznie i stopniowo osiągają poziom funkcjonowania porównywalny do kontrolnej grupy zdrowych ochotników. Natomiast u osób, które zareagowały pozytywnie na leczenie,

ale nie osiągnęły pełnej remisji, obserwuje się z upływem czasu stopniowe pogarszanie się wszystkich wymienionych wyżej aspektów funkcjonowania.[3]

Ocena wpływu subklinicznych stanów depresyjnych i epizodów dużej depresji na obciążenie ekonomiczne i społeczne wskazuje, iż stopień upośledzenia funkcjonowania u pacjentów, u których utrzymują się objawy resztkowe choroby, jest wysoki porównywalnie do osób z rozpoznaniem pełnoobjawowej depresji.[4]

Przykłady te wskazują, iż w każdym przypadku powinno się dążyć do uzyskania pełnej remisji i usunięcia symptomów rezydualnych i do optymalizacji terapii.

Wiadomo, iż antydepresanty ujawniają swoje działanie dopiero po pewnym czasie. W przypadku większości pacjentów odpowiedź terapeutyczna pojawia się w ciągu 2-4 tygodni, stając się istotna klinicznie w okresie 6-8 tygodni, a pełną remisję objawów udaje się zwykle uzyskać po 8-12 tygodniach. Powrót do poziomu funkcjonowania sprzed choroby może wymagać nawet więcej czasu.[5] Okazuje się, że warunkiem uzyskania takiego optymalnego wyniku leczenia po 8 tygodniach terapii jest obserwowana poprawa po 2-4 tygodniach podawania leków. Na przykład, w badaniu Nierenberga i wsp. poddano obserwacji 182 pacjentów ambulatoryjnych, leczonych fluoksetyną w dawce 20 mg/d. Około 50 proc. chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi terapeutycznej w 8. tygodniu, zaczęło reagować na leczenie już w 2. tygodniu. Ponad 75 proc. pacjentów spełniających po 8. tygodniu leczenia kryteria

TABELA 3

ZASADY ZMIANY LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH. NA PODSTAWIE 12 POZ. PRZYPISÓW
Ocena, jak szybka zamiana jest konieczna (nasilenie depresji, objawy nietolerancji leku, preferencje chorego)
Ocena dawki aktualnie stosowanego leku
Ryzyko objawów „z odbicia” przy odstawianiu LPD o działaniu antycholinergicznym (np. TLPD): ból głowy, niepokój motoryczny, biegunka, nudności, wymioty
Ryzyko objawów odstawiennych przy odstawianiu SSRI, wenlafaksyny
Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego przy zamianie jednego leku o działaniu serotonergicznym (zwłaszcza o długim okresie półtrwania) na inny, mający ten sam mechanizm działania (np. przy zamianie fluoksetyny na klomipraminę)
Interakcje farmakokinetyczne (np. zwiększony lub obniżony poziom leku we krwi ze względu na zmieniony metabolizm przez poprzedni LPD)

odpowiedzi terapeutycznej należało do grupy osób, u których w ciągu pierwszych 4 tygodni nastąpiła co najmniej 30-proc. redukcja nasilenia depresji. Z kolei brak poprawy w 4-6 tygodniu wiązał się z 73-88-proc. prawdopodobieństwem braku remisji w dalszym leczeniu.[6]

Wydaje się, że zjawisko nieskuteczności czy braku optymalnego wyniku leczenia wykracza daleko poza biologiczne działanie leków przeciwdepresyjnych.[7]

Suboptymalny wynik leczenia jest w pierwszym rzędzie wskazaniem do ponownej oceny stanu psychicznego pacjenta, weryfikacji diagnozy i dotychczasowego leczenia. Konieczne jest wykluczenie wszystkich pozafarmakologicznych czynników interferujących z leczeniem (tab. 2), a następnie optymalizacja dawki LPD.[7] W praktyce oznacza to zwiększenie dawki leku do maksymalnej zarejestrowanej lub ograniczonej przez niemożliwe do tolerowania działania niepożądane.[5] W przypadku leków trójpierścieniowych (TLPD) powinno się to odbywać pod kontrolą stężenia terapeutycznego we krwi i z uwzględnieniem liniowej zależności pomiędzy poziomem TLPD a efektem terapeutycznym. Równocześnie należy brać

TABELA 4

POŁĄCZENIA LPD ZWIĄZANE Z DUŻYM RYZYKIEM ZESPOŁU SEROTONINOWEGO
SSRI + SSRI
SSRI + klomipramina
SSRI + SNRI
SNRI + klomipramina
SSRI/SNRI/TLPD + moklobemid
mirtazapina + fluwoksamina
fluoksetyna/paroksetyna + trazodon – zwłaszcza wyższe dawki

pod uwagę dołączenie psychoterapii (w tym terapii małżeńskiej i rodzinnej) oraz interwencje w sferze czynników społecznych.[8]

Nieskuteczność tej strategii działania w ciągu kolejnych 4-8 tygodni jest wskazaniem do zastosowania jednego z trzech możliwych sposobów leczenia:

- Zmiana LPD na inny LPD
- Dołączenie drugiego LPD do dotychczasowej kuracji
- Augmentacja leczenia LPD za pomocą innej substancji niebędącej antydepresantem.

Wybierając jedną z powyższych strategii i postępowania, należy brać pod uwagę:

- Dotychczasowy efekt leczenia (częściowa odpowiedź terapeutyczna będzie skłaniać ku pozostawieniu pierwszego LPD i dodaniu innego leku)
- Tolerancję (zła tolerancja będzie wskazaniem do zmiany LPD)
- Wiek i stan somatyczny pacjenta (starszy wiek i współistniejące choroby somatyczne będą skłaniać do zmiany LPD na inny LPD, aby w miarę możliwości stosować monoterapię i minimalizować ryzyko interakcji)
- Koszty leczenia
- Preferencje pacjenta, poziom współpracy.

ZMIANA LPD NA INNY LPD

Wskazaniem do zamiany jednego LPD na inny jest nietolerancja leku lub całkowity albo częściowy brak efektu klinicznego. Można dokonywać zmiany terapii na lek z innej lub tej samej klasy terapeutycznej. W obu sytuacjach skuteczność postępowania jest porównywalna,[9] choć niektórzy autorzy rekomendują zamianę LPD na lek o innym mechanizmie działania lub o szerokim profilu farmakologicznym.[10]

Jeśli sytuacja kliniczna nie wymaga szybkiej zamiany leków, należy stopniowo odstawić pierwszy LPD i po okresie przerwy (*wash-out*) równej pięciokrotnej wartości okresu półtrwania leku, wprowadzić kolejny LPD. Taka strategia powinna być brana pod uwagę zwłaszcza u osób starszych, leczonych z powodu chorób somatycznych, w celu zminimalizowania interakcji lekowych i ryzyka wynikającego z kumulacji leków. Zamiana z zachowaniem okresu *wash-out* jest szczególnie wskazana przy stosowaniu IMAO (w tym moklobemidu).

Dopuszczalna jest również strategia zamiany leku „na zakładkę” – po redukcji dawki pierwszego LPD o połowę dodanie drugiego LPD, ze stopniowym zwiększaniem jego dawki i odstawianiem pierwszego preparatu. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, kiedy stan psychiczny chorego i nasilenie objawów depresji wymaga szybszej i bardziej agresywnej interwencji terapeutycznej. Należy przy tym zachować ostrożność i obserwować pojawianie się objawów niepożądanych. Ze względu na niekorzystne interakcje zamiana „na zakładkę” i łączenie nie jest rekomendowane w przypadku fluwoksaminy

DECYDUJĄC SIĘ NA LECZENIE KOMBINOWANE, TRZEBA BYĆ ŚWIADOMYM, IŻ BARDZIEJ SKOMPLIKOWANY SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW ZWIĘKSZA RYZYKO POMYŁEK, NIESTOSOWANIA SIĘ DO ZALECEŃ I ZŁEJ WSPÓŁPRACY.

TABELA 5

SKUTECZNOŚĆ METOD AUGMENTACJI	
SKUTECZNOŚĆ	STRATEGIA
Najlepiej udokumentowana	Lit > T3, atypowe leki przeciwpsychotyczne
Możliwa	Antykonwulsanty, buspiron, psychostymulanty (metylfenidat, modafinil), pindolol, substancje dopaminergiczne (np. amantadyna). DHEA, estrogeny, wodorooasparaginan cynku, kwas foliowy, kobalamina, T4

z mirtazapiną oraz TLPD, SSRI oraz SNRI z MAOI, fluoksetyny z klomipraminą, klomipraminy z MAOI.[11]

DODANIE DRUGIEGO LPD

Łączenie ze sobą dwóch antydepresantów jest powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Jednak wciąż brakuje kontrolowanych badań oceniających skuteczność takiego postępowania, dlatego niektórzy autorzy rekomendują tę strategię jako leczenie II rzutu.[13]

Celem dołączenia drugiego LPD jest poszerzenie profilu farmakologicznego i potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego. Zasadne jest łączenie leków o różnych mechanizmach działania, z wykorzystaniem ich farmakologicznej komplementarności. Należy zawsze pamiętać o potencjalnych niekorzystnych interakcjach (również z lekami stosowanymi przez pacjenta z powodu chorób współistniejących) i powikłaniach oraz ryzyku kumulacji działań niepożądanych (np. ryzyku zespołu serotoninowego). (tab.4).

Decydując się na leczenie kombinowane, trzeba być świadomym, iż bardziej skomplikowany schemat dawkowania leków zwiększa ryzyko pomyłek, niestosowania się do zaleceń i złej współpracy. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów starszych, z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji poznawczych.[14] Kolejne niebezpieczeństwo związane jest z większym ryzykiem w przypadku podjęcia przez chorego próby samobójczej.

Warto ponadto pamiętać, że nie przeprowadzono wystarczającej liczby badań z grupą kontrolną dotyczących nawet najbardziej popularnych schematów terapii skojarzonej.

Piśmiennictwo:

- Landowski J: Niepowodzenia farmakoterapii depresji: Rady praktyczne. W: Kiejna A (red): Oblicza depresji. Wybrane zagadnienia epidemiologiczne, kliniczne i społeczne. Medipress, Szwajcaria, 2008, str. 129-160
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebiowitz M, McGrath PJ, Shores-wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry, 2006, 163, 28-40
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, Markowitz JC, Schlager DS, Kornstein SG, Davis SM, Harrison WM, Keller MB.: The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. J Clin Psychiatry. 1998 Nov;59(11):608-19.
- Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH.: Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. Am J Psychiatry. 1996 Nov;153(11):1411-7
- Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME: Depresja. Leczyć skuteczniej. Praktyczne zastosowanie zaleceń klinicznych. Via Medica, Gdańsk, 2010
- Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M.:Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. Am J Psychiatry. 2000 Sep;157(9):1423-8
- Dudek D: Postępowanie w depresji lekooportnej. W: Jarema M: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk, 2011, str. 56-63

Implikuje to niedostatek wiedzy o skuteczności bezwzględnej (wobec placebo) i względnej (wobec aktywnego komparatora).

Mimo tych wszystkich wymienionych wyżej ograniczeń istnieją wiarygodne przesłanki neurofarmakologiczne i kliniczne przemawiające za stosowaniem niektórych spośród częściej wykorzystywanych połączeń LPD.

AUGMENTACJA

Augmentacja (potencjalizacja) działania LPD za pomocą innego leku, niebędącego antydepresantem, jest strategią najszerszej stosowaną i najlepiej przebadaną w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych.[10, 13, 15]

W tabeli 5 przedstawiono metody augmentacji, których skuteczność została udokumentowana.

Nieskuteczność strategii optymalizacji leczenia, zmiany jednego LPD na inny, augmentacji lub połączenia dwóch LPD jest wskazaniem do zastosowania innej z wyżej wymienionych metod.

PODSUMOWANIE

Utrzymywanie się objawów rezydualnych depresji stanowi suboptymalny wynik jej leczenia, mogący pociągać za sobą szereg negatywnych długoterminowych konsekwencji. Dlatego też należy dążyć do uzyskania pełnej remisji objawowej i funkcjonalnej przez wykorzystanie zarówno farmakologicznych, jak i pozafarmakologicznych strategii postępowania.

8. Heitzman J, Samochowiec J: Depresja lekooporna – diagnoza, postępowanie. W: J. Heitzman, J Vetulani (red): Farmakoterapia depresji – współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne. Termedia, Poznań, 2012, str. 187-196
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Steward JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M: Bupropion SR, sertraline or venlafaxine XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, 354, 1231-1242
10. Puzyński S: Postępowanie w depresji lekoopornej. W: Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J, Jarema M, Koszewska I, Parnowski T, Puzyński S, Świącicki Ł: Standardy leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2007, 1(7)
11. Woron J, Siwek M: Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych. *Medycyna Praktyczna Psychiatria*, 2009, 6, 102-106
12. Bazire S: *Psychotropic Drug Directory*. HealthComm, 2010
13. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 117, S26-S43
14. Dudek D: Współpraca z pacjentem i jego rodziną. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J: Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne. Termedia, Poznań, 2013, str. 367-383
15. Mahli GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, Paton M, Newton LA, Walter G, Taylor A, Berk M, Mulder RT: Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119 (suppl. 439): 8-26