



Tadeusz Parnowski
Kierownik II Kliniki
Psychiatrycznej
w Instytucie Psychiatrii
i Neurologii
w Warszawie, prezydent
Polskiego
Towarzystwa
Psychogeriatrycznego.

Farmakoterapia depresji lekoopornych

The pharmacotherapy of treatment-resistant depression

Tadeusz Parnowski

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

STRESZCZENIE

Od ponad 40 lat badacze próbują zrozumieć zjawisko lekooporności depresji. Kolejne definicje oraz stosowanie etapowego leczenia nie zmniejszyły liczby lekoopornych, co może sugerować wpływ dodatkowych czynników, takich jak błędna diagnoza czy nieadekwatne leczenie, albo kumulację negatywnych czynników psychospołecznych. Aktualne strategie terapeutyczne uwzględniają stosowanie nowych metod biologicznych lub leków działających w innym mechanizmie niż dotychczas. Dotyczy to oceny efektywności leków glutamatergicznych i agonistów dopaminy stosowanych jako leczenie dodane lub w monoterapii.

Słowa kluczowe: depresja, lekooporność, farmakoterapia

ABSTRACT

For over 40 years researchers are trying to understand what does treatment resistance in depression means. New definitions, staging methods in treatment do not decrease numbers of treatment-resistant patients, which might suggest influence of other factors, such as false diagnosis, inadequate treatment, psychosocial factors. Current strategies of treatment include use of new biological methods or drugs with different mechanisms. Assessment of efficacy and safety glutamatergic drugs and dopamine agonists seems to be important in context add-on treatment or monotherapy.

Key words: depression, treatment resistance, pharmacotherapy

NAJWAŻNIEJSZE

Definicja depresji lekoopornej nadal jest nieustabilizowana. W praktyce klinicznej najbardziej przydaje się definicja klasyczna.

Najefektywniejszym leczeniem depresji lekoopornej jest leczenie łączone uwzględniające stosowanie leków o odmiennych mechanizmach działania.

HIGHLIGHTS

The definition of drug-resistant depression is still unstabilized. In clinical practice classical definition is the most useful.

The most effective treatment in drug-resistant depression is staging method combining drugs with different mechanisms of action.

Oporność na stosowane metody farmakologiczne i biologiczne występująca w czasie leczenia depresji jest zjawiskiem częstym. Wcześniejsze wyniki badań sugerowały występowanie lekooporności u 50–60% pacjentów, zaś aktualnie uważa się, że lekooporność występuje u ok. 20–30% chorych [1, 2].

Wyniki badań wskazują, że różnice w ocenie częstości występowania lekooporności są spowodowane nie tylko charakterystyką kliniczną depresji, lecz także innymi licznymi czynnikami, takimi jak: mutacje genetyczne, typ osobowości, wiek, płeć oraz kumulacja niekorzystnych czynników zdrowotnych i psychospołecznych. Trwające od kilkunastu lat badania pozwalają na lepsze zrozumienie problemu, lecz wskazują także nowe, niezbadane obszary, które są dopiero analizowane. Nie ulega wątpliwości, że podstawowe dane epidemiologiczne dotyczące lekooporności nie ulegają zmianom – nadal ok. 15–30% chorych z depresją nie wykazuje wystarczającej poprawy stanu psychicznego w czasie farmakoterapii.

TRUDNOŚCI Z DEFINICJĄ DEPRESJI LEKOOPORNEJ

Pod koniec XX w. lekooporność definiowano jako brak reakcji na zastosowanie dwóch kuracji lekami o odmiennym mechanizmie działania przez odpowiedni czas i w odpowiedniej dawce. W ostatnim czasie coraz częściej za lekooporność uważa się brak reakcji na leczenie lub niewystarczającą poprawę stanu psychicznego po zastosowaniu przynajmniej jednego leku przeciwdepresyjnego w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas. W analizie lekooporności zawsze, niezależnie od definicji, zalecano uwzględnienie dodatkowych czynników, takich jak współwystępowanie chorób somatycznych i innych zaburzeń psychicznych. Jednak od wielu lat próbuje się doprecyzować definicję lekooporności, wprowadzając nowe metody terapeutyczne do starej definicji Helmchena z 1991 r. (np. brak reakcji na imipraminę – zastąpienie lekami nowszych generacji) oraz skrócenie czasu przyjmowania leku (z 6–8 do 4 tygodni). Mimo iż większość klinicystów wie, co należy rozumieć pod nazwą „lekooporność”, termin ten jest coraz częściej rozumiany w szerszym kontekście. Niewątpliwie stara definicja nie wystarczała, zatem w nowych zaczęto uwzględniać kroki mające na celu uzyskanie adekwatnej poprawy stanu psychicznego. W kolejnych definicjach uwzględniano stadia lekooporności, jak np. w definicji Thase’a i Rusha z 1997 r. [3], lub warunkowano zdefiniowanie lekooporności w zależności od liczby wcześniej stosowanych leków oraz czasu leczenia [4]. Brak poprawy w ciągu roku leczenia lekami z różnych

grup farmakologicznych oraz elektrowstrząsami autorzy określają jako przewlekłą depresję lekooporną.

Tabela 1. Etapy leczenia lekooporności według Thase’a i Rusha.

I	brak efektu jednej kuracji przeciwdepresyjnej (z grupy leków podstawowych)
II	jak na etapie I + brak efektu leku z innej podstawowej grupy farmakologicznej
III	jak na etapie II + brak efektu jednego z trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD)
IV	jak na etapie III + brak efektu inhibitora monoooksydazy (IMAO)
V	jak na etapie IV + brak efektu elektrowstrząsów (EWD – elektrowstrząsy dwustronne)

W ciągu ostatnich 15 lat problem lekooporności nie został rozwiązany, chociaż liczba badań dotyczących tego zagadnienia przekroczyła 2 miliony publikacji. Ustalono natomiast, że u ok. 60% chorych występują: lekooporność rzekoma, za którą najczęściej odpowiada nieadekwatna farmakoterapia (lek, dawka, długość stosowania, brak współpracy), interakcje z innymi lekami stosowanymi w toku terapii lub błąd diagnostyczny związany z faktem, że leczonym zaburzeniem nie jest depresja. Najczęstsze czynniki ryzyka lekooporności rzekomej przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Najczęstsze czynniki odpowiedzialne za lekooporność rzekomą.

Czynniki ryzyka	Uwagi
Dane demograficzne	gorsza reakcja na leki u kobiet oraz u osób starszych
Osobowość, uzależnienia	gorsze wyniki u osób z cechami histrionicznymi, neurotycznymi, antysocjalnymi, typu <i>borderline</i> ; gorsza reakcja u osób stosujących nikotynę i u uzależnionych, np. od alkoholu
Obraz kliniczny depresji	gorsze wyniki w depresji atypowej, psychotycznej, z cechami melancholicznymi
Liczba przebytych epizodów depresji	gorsze wyniki przy dużej liczbie nawrotów
Rodzaj zaburzeń afektywnych (CHAD, CHAJ)	gorsze wyniki w dystymii oraz prawdopodobnie w CHAD, w depresji o nasileniu niewielkim

Współchorobowość	gorsze wyniki u osób z zaburzeniami lękowymi, obsesyjno-kompulsyjnymi, typu <i>borderline</i>
Czynniki podtrzymujące depresję	gorsze wyniki przy złym funkcjonowaniu psychospołecznym i politerapii (terapii wielolekowej)
Compliance	gorsze wyniki przy braku współpracy chorego, nieregularnym przyjmowaniu leku
Aktywność enzymów metabolizujących leki (CYP450)	gorsze wyniki u osób bardzo wolno i bardzo szybko metabolizujących lek
Skuteczność leku u bliskich krewnych	opisy zbliżonych reakcji na lek u osób blisko spokrewnionych
Stan somatyczny	gorsze wyniki u osób ze schorzeniami przemiany materii, z endokrynopatiami, awitaminozą (np. B ₁₂), chorobami narządu krążenia
Stan ośrodkowego układu nerwowego	gorsze wyniki u osób ze zmianami zwyrodnieniowymi, chorobami naczyń mózgowych, po urazach i zatruciach

W badaniach naturalistycznych potwierdzono związek między nasileniem depresji, jej specyficznymi objawami i wzmożeniem inwalidyzacji społecznej a lekoopornością. Dodatkowymi czynnikami pogorszenia współpracy z lekarzem, a w rezultacie – także mniejszej efektywności leczenia, było ubóstwo oraz niskie wykształcenie chorych [5, 6].

Stwierdzono też, że czynnikami ryzyka depresji lekoopornej występującej u młodzieży były: nasilenie depresji, poziom poczucia beznadziejności, a także myśli samobójcze, współchorobowość somatyczna i psychiczna oraz czynniki środowiskowe, takie jak: konflikty rodzinne, depresja występująca u matki, pozytywny wywiad w kierunku nadużywania psychicznego lub seksualnego, jak również farmakokinetyka stosowanych leków [7, 8].

Od szeregu lat badania koncentrują się również na analizie polimorfizmów czynników transkrypcyjnych, głównie białek odpowiedzialnych za regulację aktywności genów (np. *CREB1*, *NF-κB*), które mogą być związane z lekoopornością [9]. W badaniach eksperymentalnych u zwierząt stwierdzono mutację genu na chromosomie 12, kodującym hydroksylazę tryptofanu-2, enzymu biorącego udział w biosyntezie serotoniny, którego produkcja u chorych lekoopornych jest o 80% mniejsza niż u chorych reagujących na leczenie [10]. Wnioski, ja-

kie wynikają z przedstawionych przykładów, wskazują na możliwość stosowania testów genetycznych sugerujących reakcję na któryś ze stosowanych leków przeciwdepresyjnych.

Podsumowując, w rozwoju lekooporności depresji biorą udział liczne czynniki, np. czynniki związane z samą chorobą, cechy osobowościowe, zmienne medyczne czy stres psychospołeczny. Lekooporność występuje w każdym rodzaju depresji i jest istotnym elementem pogarszającym stan zdrowia psychicznego i fizycznego. Zwiększa ryzyko występowania myśli i prób samobójczych, zachowań samouszkodzających, a także szybkiego nawrotu choroby. Ponadto stanowi obciążenie finansowe dla chorego i pogarsza jego funkcjonowanie społeczne. Lekooporność jest więc nie tylko czynnikiem wzmagającym cierpienie chorego, ale także prowadzącym do zwiększenia wydatków na leczenie o ok. 10–40% [11].

W ostatnim czasie ukazało się kilka badań analizujących efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych stosowanych w depresjach, np. STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) i STEP-BD. Metodyka badania STAR*D jest interesująca, ponieważ obejmuje wszystkie zalecane podejścia terapeutyczne w leczeniu depresji lekoopornej: optymalizację stosowanego leku, wzmocnienie jego działania przez dodanie innego leku o odmiennym mechanizmie działania, leczenie skojarzone dwoma lekami i zmianę leku na lek dotychczas niestosowany.

W badaniu STAR*D analizowano efektywność działania leków u 3671 pacjentów leczonych z powodu niepsychotycznej choroby afektywnej jednobiegunowej. Badanie prowadzone było wieloetapowo: na I etapie pacjenci otrzymywali citalopram. Chorzy, u których nie wystąpiła poprawa (etap II), podejmowali decyzję o dodaniu do citalopramu leku o innym mechanizmie działania (bupropion SR lub buspiron) albo zamianie na inny lek (sertralinę, bupropion SR lub wenlafaksynę XR). Chorzy, którzy reagowali na citalopram, otrzymywali go do końca katamnezy (12 miesięcy). Na III etapie badani znów mogli podjąć decyzję o dodaniu nowego leku do stosowanego poprzednio lub zmianie leczenia. Pacjenci, którzy podjęli decyzję o zmianie leczenia, otrzymywali mirtazapinę lub nortryptylinę przez następne 14 tygodni. Grupie decydującej się na dodanie nowego leku do poprzedniego podawano losowo sole litu lub trójjodotyroninę. Na etapie IV u pacjentów, którzy nie zareagowali na poprzednie leczenie, odstawiano dotychczas stosowane leki i podawano im inhibitor monoaminook-

sydazy – tranylcyprominę – lub stosowano leczenie łączone – oparte na wenlafaksynie XR z mirtazapiną.

Liczba chorych, którzy osiągnęli remisję, według Inwentarza Samooceny Depresji (QIDS-SR16) wyniosła 67%, ale zauważono, że częstość występowania remisji w podgrupach chorych leczonych na etapach I, II, III i IV była coraz mniejsza i wynosiła odpowiednio: 36,8%, 30,6%, 13,7% i 13,0% chorych [12, 13].

Wyniki badania budzą refleksję nad stosowanym leczeniem. W badaniach prowadzonych w latach 70. XX w. lekooporność występowała rzadziej. Być może wiązało się to ze ścisłym reżimem terapeutycznym stosowania leków o szerokim profilu działania na neuroprzekaznictwo (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) oraz z restrykcyjnymi zasadami leczenia (dokładność diagnostyki zespołu depresyjnego, dobór leku w zależności od profilu symptomatologii depresji, czas leczenia 6–12 tygodni). W latach 90. zasady te uległy rozluźnie-

niu, a wprowadzenie nowych leków przeciwdepresyjnych, których główną zaletą jest poprawa bezpieczeństwa terapii, spowodowało rzadsze zwracanie uwagi na optymalizację leczenia. Ponadto szybciej decydowano o przejściu do następnych etapów – leczenia łączonego i wzmacniania działania leku podstawowego innym lekiem przeciwdepresyjnym, a następnie lekami z innych grup (przeciwpyschotycznymi, normotymicznymi, psychostymulującymi itp.). Politerapia stała się standardem terapeutycznym. W ten sposób zaczęła się powiększać grupa chorych z lekoopornością rzekomą oraz lekoopornością przewlekłą, co zmusiło lekarzy do stosowania leków działających na inne niż serotonina rodzaje neuroprzekaznictwa (tab. 3).

Wyniki kolejnych badań nadal nie są wystarczająco satysfakcjonujące, jakkolwiek stosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania zwiększa liczbę chorych w stanie remisji i zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. Przykładem mogą być badania nad stosowaniem leków

Tabela 3. Aktualne zalecenia leczenia depresji lekoopornych [14].

Strategie terapeutyczne	Komentarz
Optymalizacja stosowania leków przeciwdepresyjnych	maksymalizacja dawki przez odpowiedni czas i sprawdzenie stężenia leku w surowicy
Zmiana leku przeciwdepresyjnego	zmiana nieefektywnego leku przeciwdepresyjnego na lek z podobnej lub odmienej grupy leków przeciwdepresyjnych, np. SSRI/SNRI na TLPD, IMAO, atypowy lek przeciwpyschotyczny o działaniu przeciwdepresyjnym
Łączenie leków przeciwdepresyjnych	dodanie innego leku przeciwdepresyjnego z odmiennym mechanizmem działania, np. TLPD + IMAO, SSRI + TLPD, SSRI + atypowy lek przeciwdepresyjny, SSRI + buspiron itp.
Strategie wzmacniania działania	dodanie drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym, ale zwiększa działanie przeciwdepresyjne, np. litu, hormonów tarczycy, pindololu, leków psychostymulujących, LPPIIG, leków normotymicznych, agonistów dopaminy
Terapie biologiczne	dodanie leczenia biologicznego EW, VNS, rTMS, MST, DBS i TDCS
Podejście zintegrowane	stosowanie leku przeciwdepresyjnego łącznie z innymi rodzajami leczenia, np. psychoterapią, zarządzaniem ryzyka leczenia, stosowaniem metod alternatywnych, zmianą stylu życia (np. ćwiczenia, przerwanie nauki)
Dodatkowe podejścia	podanie leków zmniejszających objawy niepożądane, ale zwiększających efektywność leku podstawowego
Interwencje neurochirurgiczne	rzadkie, tylko w przypadku nasilonej/przewlekłej i zagrażającej życiu depresji lekoopornej
Kontynuacja badań	kontynuowanie badań genetycznych, nad biomarkerami, modelami zwierzęcymi

SSRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; IMAO – inhibitory monoaminooksydazy; LPPIIG – leki przeciwpyschotyczne II generacji; EW – elektrowstrząsy; VNS – stymulacja nerwu błędnego; rTMS – powtarzalna prędczaszkowa stymulacja magnetyczna; MST – magnetyczne leczenie drgawkowe; DBS – głęboka stymulacja mózgu; TDCS – prędczaszkowa stymulacja prądem stałym.

psychostymulujących i leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPPiIG). W badaniu Parkera i Brotchie [15] w grupie 50 pacjentów z depresją lekooporną do podstawowego leczenia inhibitorem wychwytu serotoniny dodano metylofenidat (do 60 mg/24 h) lub dekstroamfetaminę (do 30 mg/24 h). U 34% chorych uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego, a u 30% poprawa była umiarkowana. Jednakże u 36% nie stwierdzono pozytywnego wpływu leków. Badanie to potwierdziło wyniki analizy Candy'ego i wsp. z 2008 r. [16], dotyczącej efektywności działania w depresji leków wpływających na zwiększenie aktywności synaptycznej dopaminy, noradrenaliny i serotoniny poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego, lecz także postsynaptyczne zwiększenie uwalniania neuroprzekaznictwa.

W jednym z wcześniejszych badań [17] wykazano, że dodanie olanzapiny do fluoksetyny w leczeniu depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych poprawia znacząco stan psychiczny w porównaniu ze stosowaniem fluoksetyny w monoterapii. Wyniki późniejszych badań to potwierdzały – u 64% pacjentów dodanie olanzapiny w dawce 2,5–5 mg/24 h efektywnie poprawiało stan psychiczny. Badania EMBOLDEN I oraz EMBOLDEN II dostarczyły danych świadczących o poprawie stanu psychicznego po stosowaniu kwetiapiny XR przez 52 tygodnie w dawce 300 mg/24 h. Uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego u 57,8% chorych

i remisję u 42,5% chorych lekoopornych [18]. Mimo ograniczeń metodologicznych stosowanie wzmocnienia przez dodawanie kolejnych LPPiIG – aripiprazolu, risperidonu – do podstawowego leczenia (paroksetyna, sertralina, klomipramina) istotnie poprawiało stan psychiczny lekoopornych chorych. Najbardziej efektywnym rodzajem leczenia depresji lekoopornej są zabiegi elektrowstrząsowe. Korzyści i ryzyko związane z nimi są dobrze znane. Wyniki wszystkich badań potwierdzają znaczny odsetek poprawy (do 70%), a najniższe wartości wystąpienia remisji to 53% [25]. Zaburzenia funkcji poznawczych po zabiegach są przejściowe, jak wykazano w metaanalizie 84 badań [26]. Leczenie EW przynosi efekty u 75% chorych. Interesujący jest fakt, że u chorych reagujących poprawą lub remisją na zastosowane zabiegi znacznie częściej występują nawroty depresji.

NOWE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

Poza sugerowanym pozytywnym działaniem nowych, niepotwierdzonych badaniami randomizowanymi leków: kwasów omega-3, s-adenozylu-L-metioniny, pindololu, lamotryginy hormonów płciowych, gabapentyny, agomelatyny, skopolaminy, oraz metod biologicznych: fototerapii, rTMS, VNS, badania uwzględniają wpływ leków stosowanych w innych wskazaniach terapeutycznych: ketaminy i pramipeksolu.

Tabela 4. Wzmacnianie leczenia depresji lekami przeciwpsychotycznymi [19].

Aripiprazol	3 pozytywne badania randomizowane wskazanie FDA – dawka 5 mg/24 h ocena: MADRS = 8,7 pkt	negatywny wynik samooceny	20
Olanzapina/ fluoksetyna	jedno pozytywne badanie RCT, 23 badania RTC porównujące także inne leki wskazanie FDA – 2,5–5 mg/24 h poprawa = 64% chorych	zwiększenie masy ciała, zespół metaboliczny	21 22
Kwetiapina	jedno negatywne badanie RCT, dwa badania pozytywne; niepublikowane badanie RCT z formułą XR – 300 mg/24 h	zwiększenie masy ciała, zespół metaboliczny; pomocny jako lek dodatkowy u niektórych pacjentów, ale potrzebne są badania randomizowane z placebo	23
Risperidon	dwa pozytywne badania RCT, jedno negatywne remisja = 45% dawka = 0,25–2 mg/24 h	badania z krótko działającym lekiem głównym (4–5 tygodni)	24
Ziprasidon	mieszane badanie otwarte; dostępne tylko dane		22
Wszystkie leki przeciwpsychotyczne	reakcja (iloraz szans = 1,69) i remisja (iloraz szans = 2,00) vs placebo z badania randomizowanego	duży odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, bardziej nasilonych niż po stosowaniu placebo (iloraz szans = 3,91)	

Stosując nowe metody terapeutyczne, należy zwracać uwagę na jakość współpracy z pacjentem oraz jego akceptację proponowanego leczenia. Szczególnie ważna jest informacja o możliwych działaniach niepożądanych terapii. Należy pamiętać, że wśród 65% pacjentów, którzy przerywają leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, u 45% przyczyną jest występowanie działań ubocznych.

Ketamina to antagonist receptorów glutamatergicznego NMDA. Jest ona zarejestrowana w anestezjologii. Pierwsze doniesienia o możliwości jej działania w depresji lekoopornej pochodzą z badania wykonanego w 2006 r. przez Zarate i wsp. [27]. W badaniu tym ketaminę podano dożylnie jednorazowo 17 pacjentom z depresją lekooporną w dawce 0,5 mg/kg mc. Stwierdzono bardzo szybką reakcję – w ciągu 2 h u 71% pacjentów nastąpiła znaczna poprawa stanu psychicz-

nego, natomiast u 29% wystąpiła remisja, która u 35% pacjentów utrzymywała się przez co najmniej tydzień. Wobec wielotygodniowego oczekiwania na efekt działania leków przeciwdepresyjnych ten rodzaj terapii wzbudził duże nadzieje lekarzy i naukowców. Zainteresowanie badaczy układem glutamatergicznym znacznie wzrosło, chociaż późniejsze wyniki badań dotyczących antagonistów NMDA nie były tak obiecujące (np. stosowanie memantyny). Powtórzenie badania przez Zarate i wsp. [28] potwierdziło bardzo szybki efekt poprawy stanu psychicznego – w ciągu 40 min u 79% badanych. W trakcie następnych badań próbowano z sukcesem potwierdzić działanie ketaminy, zmieniając metodykę badania, np. podając lek 3 razy tygodniowo, jednak wnioski z badań były podobne: był to efekt bardzo szybki, lecz krótkotrwały. Mechanizm działania ketaminy można wytłumaczyć zwiększeniem przekazywania

Tabela 5. Dawkowanie leków wzmacniających efektywność leku podstawowego w depresji lekoopornej oraz działania niepożądane.

Lek wzmacniający efektywność	Rekomendowane dawki	Działania niepożądane
Sole litu	początkowo 150 mg 2 razy dziennie, zgodnie ze stężeniem w surowicy krwi (0,4–0,8 mEq/l) i reakcją kliniczną	drżenie, zwiększenie masy ciała, polidypsja, wielomocz
Trójiodotyronina	25–50 µg/24 h przez 3 tygodnie	drażliwość, nadmierna potliwość, kołatanie serca, lęk
Olanzapina	2,5–5 mg/24 h	nadmierne uspokojenie, zwiększenie masy ciała
Ziprasidon	20–40 mg/24 h	nadmierne uspokojenie, zwiększenie masy ciała
Risperidon	0,5–1 mg/24 h	nadmierne uspokojenie, zwiększenie masy ciała
Metylfenidat	5–30 mg/24 h	bezsennaść, drażliwość, objawy żołądkowe, zmienność ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca
Dekstroamfetamina	10–20 mg/24 h	bezsennaść, drażliwość, objawy żołądkowe, zmienność ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca
Modafinil	200 mg/24 h	bóle głowy, zawroty, nudności, suchość śluzówek ust
Pramipeksol	0,25–2,5 mg/24 h	nudności, pobudzenie, bóle głowy
Estrogen	0,1–0,2 mg plaster	ryzyko nowotworu piersi i macicy, zwiększenie masy ciała, obrzęki
Kwasy tłuszczowe omega-3	6 g EPA i 2 g DHA	nieprzyjemne odbijanie się rybą
Lamotrygina	12,5–25 mg/24 h początkowo; zwiększanie o 12,5–25 mg na tydzień do 100–220 mg/24 h	nudności, bóle głowy, zamazane widzenie, wysypka, sennaść
Ketamina	0,5 mg/kg mc. dożylnie	zmiany ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, bezdech, psychoza dysocjacyjna

w korze przedczołowej poprzez interneurony GABA-ergiczne, uzyskując indukcję synaptogenezy oraz blokowanie receptora NMDA, co prowadzi do aktywacji GSK3 – kinazy białkowej serynowo-treoninowej, która bierze udział w przekaźnictwie synaptycznym [29].

Polskie badania potwierdziły szybki efekt działania ketaminy u chorych z depresją lekooporną, jakkolwiek zwrócono uwagę na fakt, że poprawa stanu psychicznego trwa krótko, a pacjenci skarżyli się na objawy poronnej „psychozy dysocjacyjnej” – poczucie derealizacji, barwne omamy wzrokowe i słuchowe oraz podwyższenie poziomu lęku [30, 31].

Choroby somatyczne i ośrodkowego układu nerwowego są czynnikami ryzyka wystąpienia lekoopornego zespołu depresyjnego. Odnosi się to zwłaszcza do depresji występujących w chorobach zwyrodnieniowych, takich jak np. choroba Alzheimera (depresje u ok. 30% chorych) czy choroba Parkinsona (depresje u ok. 50% chorych). Poza niewielką reakcją na stosowane leczenie przeciwdepresyjne głównym problemem stają się przeciwwskazania do podawania leków z niekorzystnym profilem objawów niepożądanych, np. w chorobie Parkinsona stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może nasilić objawy ruchowe. Z drugiej strony niewielka efektywność leków przeciwdepresyjnych powoduje, że takie objawy jak awolucja, spowolnienie psychoruchowe, anhedonia czy zaburzenia koncentracji uwagi pozostają – mimo poprawy nastroju i obniżenia poziomu lęku. Ponieważ za te objawy odpowiada mezo- limbiczny układ dopaminergiczny, uważa się, że w stanie hipodopaminergicznym bardziej efektywnie niż leki serotonergiczne lub noradrenergiczne będą działać inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy, agoniści receptora dopaminowego lub inhibitory monoaminooksydazy.

Pramipeksol jest lekiem nieergotaminowym, działającym agonistycznie w stosunku do presynaptycznych receptorów dopaminowych, ze szczególnym powinowactwem do receptorów D2 i D3. Stosowany jest głównie w leczeniu choroby Parkinsona i zespole niespokojnych nóg. Długi okres biologicznego półtrwania (8–12 h) powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia fluktuacji oraz dyskinez. Wydalany jest w ponad 90% przez nerki. W chorobie Parkinsona jest stosowany w leczeniu dodanym (*add-on*) do lewodopy lub w monoterapii. Zarówno postać IR (standardowa), jak i ER (przedłużone uwalnianie) leku wykazują wyraźne działanie kliniczne, skracając fazy *off* i wydłużając fazy *on* oraz poprawiając sprawność ruchową chorych [32, 33].

W grupie leków nieergotaminowych znajdują się także ropinirol, talipeksol, rotigotyna, piribedyl, pergolid, ale jak wynika z dotychczasowych opisów przypadków oraz badań otwartych – pramipeksol wykazuje najsilniejsze działanie przeciwdepresyjne. Prawdopodobnie działanie to jest związane z potencjalizacją receptorów dopaminowych (zwłaszcza D3, do których ma 5-krotnie wyższe powinowactwo niż do D2) w układzie mezo- limbicznym. Efektywność działania pramipeksolu została wsparta badaniami nad zmianami metabolizmu mózgu z zastosowaniem 18FDG-PET w zaburzeniach afektywnych typu I i II oraz w depresji lekoopornej. W czasie stosowania leku zaobserwowano normalizację metabolizmu w dolnej części kory ciemieniowej, środkowej części kory biegunów płatów czołowych oraz przednio-środkowej części kory przedczołowej, co oznacza, że mechanizm działania leku jest zupełnie odmienny od wpływu SSRI na metabolizm mózgu [34]. Nie stwierdzono natomiast neuroochronnego wpływu pramipeksolu na proliferację komórek hipokampa uszkodzonych przez podawanie ACTH u szczurów [35].

Wyniki badań klinicznych są bardzo zachęcające. W badaniu Hori i Kunugi [36] pramipeksol podawano w dawkach od 0,25 mg do 3 mg/24 h (średnia dawka 1,6 mg/24 h) 17 pacjentom z zaburzeniami afektywnymi jednobiegunowymi (CHAJ), u których zgodnie z klasyfikacją Thase’a i Rusha występowała depresja niereagująca na leczenie SSRI. U 71% pacjentów uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego, wyrażającą się zmniejszeniem nasilenia objawów o 50% w skali oceny depresji Hamiltona (HRSD-21), a u 59% wystąpiła remisja. W randomizowanym, zaślepionym badaniu z placebo Cusin i wsp. [37] podawali pramipeksol 60 pacjentom z depresją w przebiegu CHAJ przez 8 tygodni jako lek dodany do standardowego leczenia. U 40% chorych uzyskano znaczną poprawę (w grupie placebo u 27%), a u 33% nastąpiła remisja (w grupie placebo 23%). Autorzy podkreślają, że pramipeksol był dobrze tolerowany i stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z przewlekłą lekooporną depresją. W analizie badań z udziałem nieergotaminowych agonistów dopaminowych do 2013 r. Hori i Kunugi [38] wymieniają 3 badania z udziałem pergolidu (przeprowadzone w latach 1993–2000), dwa badania z zastosowaniem ropinirolu (2001, 2005) oraz 11 badań z zastosowaniem pramipeksolu (2000–2012) w depresjach lekoopornych. W każdym z badań uzyskiwano pozytywny efekt kliniczny, jednak największy był on w czasie stosowania pramipeksolu, który był także dobrze tolerowany przez pacjentów.

Podsumowując: wysoka efektywność pramipeksolu w poprawie stanu psychicznego chorych z depresją lekooporną wiąże się w chorobie Parkinsona z poprawą stanu motorycznego. W depresjach lekoopornych w przebiegu zaburzeń afektywnych pramipeksol jest znaczącą opcją terapeutyczną, a jego tolerancja przy ostrożnym zwiększaniu dawek jest zadowalająca. Potrzebne są dalsze badania, które ustalą wysokość efektywnych dawek (możliwość wystąpienia zespołu utraty kontroli impulsów) oraz sposób odstawiania leku (możliwość wystąpienia zespołu odstawienia agonisty dopaminowego) [39, 40].

PIŚMIENNICTWO

1. Fava M. *Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biological Psychiatry* 2003; 53(8): 649-659.
2. Little A. *Treatment resistant depression. Am Fam Phys* 2009; 80(2): 167-172.
3. Thase ME, Rush AJ. *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl. 13): 23-29.
4. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. *Treatment-Resistant Depression. J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl. 6): 16-22.
5. Phillips KA, Nierenberg AA. *The assessment and treatment of refractory depression. J Clin Psychiatry* 1994; 55: 20-26.
6. Vieta E, Colom F. *Therapeutic options in treatment-resistant depression. Ann Med* 2011; 43: 512-530.
7. Maalouf FT, Atwi M, Brent DA. *Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management. Depress Anxiety* 2011; 28: 946-954.
8. Shamseddeen W, Asarnow JR, Clarke G et al. *Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study (TORDIA). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 293-301.
9. Serretti A, Chiesa A, Calati R et al. *A preliminary investigation of the influence of CREB1 gene on treatment resistance in major depression. J Affect Disord* 2011; 128: 56-63.
10. Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM et al. *Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. Neuron* 2005; 45: 11-16.
11. Baud P. *Risk factors and psychosocial disability of treatment resistant depression. Rev Med Suisse* 2011; 7: 1802-1806.
12. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-1917.
13. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR et al. *for the STAR*D Study Team*Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression. N Engl J Med* 2006; 354: 1243-1251.
14. Tundo A, de Filippis R, Proletti L. *Pharmacological approaches to treatment resistant depression. Evidences and personal experience. World J Psychiatr* 2015; 5(3): 330-341.
15. Parker G, Brotchie H. *Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression? Acta Psychiatr Scand* 2010; 121(4): 308-14.
16. Candy M, Jones L, Williams R et al. *Psychostimulants for depression. Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006722.
17. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(11): 1079-1088.
18. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B. Embolden I (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. *A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. World J Biol Psychiatry* 2014; 15(2): 96-112.
19. Al-Harbi AS. *Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 369-388.
20. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P et al. *Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study. Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 132-136.
21. Degenhardt EK, Jamal HH, Tormey S, Case M. *Early weight gain as a predictor of substantial weight gain with olanzapine/fluoxetine combination: an analysis of 2 adult studies in treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 33-340.
22. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA et al. *Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry* 2004; 65: 217-221.
23. Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. *Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open label, pilot study. J Affect Disord* 2009; 117: 116-119.
24. Fang Y, Yuan C, Xu Y et al.; OPERATION Study Team. *A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 638-642.
25. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. *Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. Bipolar Disord* 2012; 14: 146-150.

26. Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68(6): 568-577.
27. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 856-864.
28. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012; 71(11): 939-946.
29. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science* 2012; 338(6103): 68-72.
30. Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P, Święcicki Ł. Zastosowanie antagonisty receptorów NMDA (N-metylo-D-sparaginiaanu) – ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej. *Psychiatr Pol* 2012; XLVI(2): 283-294.
31. Permoda-Osip A, Skibińska M, Bartkowska-Śniatkowska A et al. Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2014; 48(1): 35-47.
32. Sławek J. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2013; 9, 4: 152-159.
33. Sławek J, Bogucki A, Koziorowski D, Rudzińska M. Pramipeksol w chorobie Parkinsona i zespole niespokojnych nóg. *Neuroedu.pl* 2015, 1.
34. Mah L, Zarate CA Jr, Nugent AC et al. Neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(4): 545-551.
35. Onoue Y, Kuwatsuka K, Miyazaki I et al. Effects of bupropion and pramipexole on cell proliferation in the hippocampus of adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(2): 327-330.
36. Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 372-474.
37. Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(7): 636-641.
38. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics* 2013; 13(3): 189-195.
39. Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord* 2013; 15(1): 61-69.
40. Haddad PM, Talbot PS, Anderson IM, McAllister-Williams RH. Managing inadequate antidepressant response in depressive illness. *Br Med Bull* 2015; 115(1): 183-201.

Adres do korespondencji:

Tadeusz Parnowski
II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: tparnowski@gmail.com