

Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych

Combined treatment of depression and affective disorders

STANISŁAW PUŻYŃSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. W pracy przedstawiono przegląd najważniejszych metod leczenia skojarzonego stanów depresyjnych występujących w przebiegu chorób afektywnych oraz zaburzeń schizofrenicznych, mianowicie łączenie leków przeciwdepresyjnych pierwszej i drugiej generacji z neuroleptykami, lekami anksjolitycznymi, węglanem litu oraz lekami przeciwdrgawkowymi. Przedstawiono najważniejsze wskazania do leczenia skojarzonego oraz ograniczenia dotyczące takiego postępowania. Omówiono najważniejsze interakcje wymienionych grup leków, zwrócono uwagę na ryzyko niebezpiecznych następstw stosowania niektórych połączeń leków psychotropowych.

SUMMARY. An overview is presented of major methods used in combined treatment of depressive states in the course of affective disorders and schizophrenia: namely, I and II generation antidepressants may be combined with neuroleptics, anxiolytics, lithium carbonate, and anticonvulsant drugs. The most important indications to the combined treatment as well as its limitations are discussed. Main interactions between the above mentioned groups of drugs are outlined, with the emphasis on the risk of dangerous sequelae of some combinations of psychotropic drugs.

Słowa kluczowe: depresje / choroby afektywne / leki przeciwdepresyjne I i II generacji / neuroleptyki / anksjolityki / leki normotymiczne / monoterapia i leczenie skojarzone / interakcje leków

Key words: depressions / affective disorders / I and II generation antidepressant drugs / neuroleptics / anxiolytics / normothymic drugs / monotherapy and combined treatment / drug interactions/

Leczenie skojarzone zaburzeń psychicznych, nazywane też terapią kombinowaną, w którym jednocześnie stosowane są dwa leki psychotropowe (niekiedy kilka) ma długą historię i sięga początków współczesnej psychofarmakoterapii, a więc przełomu lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych. Stosowanie jednocześnie dwóch lub więcej leków wynika z potrzeb klinicznych, okazuje się bowiem, że spektrum działania psychotropowego leków stosowanych w terapii zaburzeń psychicznych jest w niektórych sytuacjach niewystarczające i nie obejmuje wszystkich objawów, które występują u poszczególnych chorych. Celem leczenia skojarzonego jest więc poprawienie skuteczności terapii.

Wdrażanie do praktyki klinicznej licznych metod terapii kombinowanej wynikało z empirii, niemal z reguły nie było poprzedzone odpowiednimi badaniami przedklinicznymi i klinicznymi, wymaganymi przy rejestracji nowej metody leczniczej. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych kojarzono wszystko ze wszystkim, wychodząc z założenia, że łączenie dwóch lub więcej leków dopuszczonych oficjalnie do obrotu na rynku farmaceutycznym (a więc uznanych za bezpieczne) jest dopuszczalne, jeżeli stan kliniczny chorego tego wymaga. Sytuacja ta była przyczyną szeroko stosowanej polipragmazji w terapii zaburzeń psychicznych, a nawet "hazardu". Świadczy o tym dobitnie analiza piśmiennictwa z lat

sześćdziesiątych i siedemdziesiątych. Wiele ze stosowanych wówczas połączeń leków psychotropowych trudno obecnie uznać za dopuszczalne, niektóre są wyraźnie szkodliwe.

Lata dziewięćdziesiąte to okres wzrostu zainteresowania problemem interakcji leków psychotropowych zarówno na poziomie farmakokinetycznym, jak również farmakodynamicznym, co wiąże się z wyraźnym postępem wiedzy dotyczącej metabolizmu leków psychotropowych i mechanizmów ich działania. Pojawia się coraz więcej prac badawczych, których celem jest uściślenie wskazań do łączenia leków psychotropowych, określenie pożytku, ale i ryzyka związanego z leczeniem skojarzonym, w odniesieniu do niektórych metod leczenia kombinowanego powrócono do fazy badań przedklinicznych.

Po okresie "hazardu" w farmakoterapii zaburzeń psychicznych, w którym w sposób mało kontrolowany łączono ze sobą wiele leków psychotropowych wkraczamy obecnie w okres racjonalizacji leczenia skojarzonego, trzeba jednak wyraźnie stwierdzić, że jest to początek drogi. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że w

łączeniu leków psychotropowych należy zachować umiar i uwzględniać nie tylko korzyści, które wiążą się z leczeniem skojarzonym ale również straty, w postaci ryzyka niekiedy niebezpiecznych powikłań, które mogą wynikać z interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Na taką możliwość wskazują badania dotyczące udziału enzymów z grupy cytochromu P 450 w metabolizowaniu leków, w tym psychotropowych (por. tablica 1).

Leczenie skojarzone znajduje zastosowanie w licznych zaburzeniach psychicznych, dotyczy to zwłaszcza grupy schorzeń zaliczanych do zaburzeń psychotycznych. Szczególne znaczenie przypada też terapii zaburzeń afektywnych (dotyczy to depresji i manii), jak również profilaktyki chorobowych zaburzeń nastroju.

LECZENIE SKOJARZONE DEPRESJI

Jednoczesne stosowanie dwóch lub kilku leków psychotropowych w terapii depresji wynika z kilku przyczyn:

Tablica 1. Substraty izoenzymów cytochromu P 450

A. Substraty cytochromu CYP2D6	
Leki antyarytmiczne:	encainid, flecanid, mexiletin, propafenon
Leki blokujące receptory β:	alprenolol, bufarolol, metoprolol, propranolol, timolol
Leki neuroleptyczne:	haloperydol, perfenazyna, tiorydazyna, zuklopentyksol, klozapina, risperidon
Opiaty:	kodeina, dextrometorfan, etylmorfina
SI-5HT:	fluoksetyna, N-desmetylocitalopram, norfluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina
TLPD:	amitryptylina, klomipramina, dezypramina, imipramina, N-desmetyloklomipramina, nortryptylina, trymipramina
Inne leki (m.in.):	amfetamina, metoksyfenamina, fenformina, ajmalina, tomoksetyna
B. Substraty cytochromu CYP1A2	
amitryptylina, kofeina, klomipramina, imipramina, paracetamol, fenacetyna, propranolol, teofilina	
C. Substraty cytochromu CYP3A3/4	
nefazodon, alprazolam, midazolam, triazolam	

- potrzeby poszerzenia spektrum psychotropowego stosowania kuracji,
- przeciwdziałania zmianie fazy depresyjnej w maniakalną,
- potrzeby wzmaganania efektu przeciwdepresyjnego u chorych lekoopornych,
- przeciwdziałania objawom niepożądanym.

Należy jednocześnie podkreślić, że profil psychotropowy leków przeciwdepresyjnych dostępnych obecnie na rynku farmaceutycznym umożliwia prowadzenie monoterapii większości zaburzeń depresyjnych o małym i średnim nasileniu, bez potrzeby stosowania dodatkowych leków psychotropowych. Monoterapię typowych zespołów depresyjnych o umiarkowanym nasileniu należy uznać za zasadę, leczenie skojarzone zaś za odstępstwo od tej zasady, uzasadnione szczególnymi okolicznościami klinicznymi (niestety, w praktyce bywa często odwrotnie). W przypadku ciężkich zaburzeń depresyjnych, z dużym lękiem, niepokojem ruchowym, sytuacja jest bardziej złożona, w stanach tych istotnie często zachodzi potrzeba stosowania leczenia skojarzonego.

W dalszej części tego opracowania zajmemy się głównie tymi metodami terapii skojarzonej, które uchodzą za stosunkowo dobrze sprawdzone i które znajdują szersze zastosowanie w praktyce klinicznej, pominiemy natomiast sposoby mało sprawdzone, niepewne co do skuteczności i bezpieczeństwa.

ŁĄCZENIE LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH Z NEUROLEPTYKAMI I ANKSJOLITYKAMI

Jak wspomnieliśmy - w terapii zaburzeń depresyjnych o dużym nasileniu spektrum działania psychotropowego dostępnych leków przeciwdepresyjnych pierwszej i drugiej generacji okazuje się często niewystarczające, nie obejmuje bowiem (zwłaszcza w pierwszej fa-

zie leczenia) niektórych objawów i cech, które pojawiają się w depresji lub też wpływ na nie jest zbyt słaby. Dotyczy to głównie: (1) nasilonego lęku, niepokoju, pobudzenia ruchowego, (2) urojeń, (3) ciężkich zaburzeń snu.

Neuroleptyki

W terapii depresji z dużym lękiem, niepokojem, pobudzeniem ruchowym (tzw. depresja "agitowana") niemal z reguły zachodzi potrzeba stosowania obok właściwego leku przeciwdepresyjnego (jest to najczęściej jeden z klasycznych leków trójpierścieniowych TLPD), leku neuroleptycznego lub anksjolitycznego. Wieloletnie doświadczenia kliniczne (badania kontrolowane należą do nielicznych) wskazują, że do tego celu nadają się takie neuroleptyki jak: perazyna i lewopromazyna (stosowane chyba najczęściej w Polsce w terapii skojarzonej depresji), ale również sulpiryd oraz flupentyksol (stosowany wyraźnie rzadziej). W Stanach Zjednoczonych stosuje się do tego celu perfenazynę. Łączenie z lekami przeciwdepresyjnymi chloroprotyksenu lub tiorydazyny (popularne w Polsce) nie jest poprawną ofertą terapeutyczną ze względu na ryzyko objawów niepożądanych (przy chloroprotyksenie - ryzyko potencjalizacji działania cholinolitycznego, przy tiorydazynie - wpływu kardiotoksycznego).

Zakres dawek neuroleptyków łączonych z lekami przeciwdepresyjnymi zwykle nie przekracza połowy optymalnej dawki terapeutycznej stosowanej w terapii zaburzeń psychiatrycznych, często wystarcza 1/4 lub 1/3 tej dawki. Sposób prowadzenia kuracji skojarzonej jest zależny od stanu klinicznego, niekiedy od zwyczajów terapeutycznych w poszczególnych ośrodkach. W stanach depresji z dużym lękiem, pobudzeniem ruchowym, jest celowe zastosowanie najpierw leku neuroleptycznego, po kilku (niekiedy kilkunastu) dniach dołączenie leku przeciwdepresyjnego. Niektórzy psychiatrzy leczenie skojarzone wdrażają od razu. Po wyraźnym zmniejszeniu lęku, pobudzenia ruchowego - dawkę neuroleptyku obniża się, podwyższa zaś dawkę dobową leku

przeciwdepresyjnego. W drugiej fazie leczenia ma miejsce stopniowe odstawienie neuroleptyku.

Przedstawiony w zarysie sposób leczenia skojarzonego uchodzi za stosunkowo bezpieczny, należy jednak liczyć się z możliwością zwiększenia poziomu TLPD we krwi, potencjalizacji działania hipotensyjnego, cholinolitycznego, tachykardii, nadmiernej sedacji.

Podobny sposób postępowania dotyczy ciężkich stanów depresyjnych typu endogenego z urojeniami depresyjnymi (tzw. depresja psychotyczna) oraz depresji występujących w przebiegu psychoz schizofrenicznych oraz schizofrenii. Dobowa dawka neuroleptyku jest jednak większa (najczęściej 1/2 dawki maksymalnej terapeutycznej), przy leczeniu stanów depresyjnych w przebiegu schizofrenii leczenie skojarzone dotyczy na ogół całego okresu kuracji.

Leki neuroleptyczne (najczęściej lewopromazyna) są ponadto stosowane do korekty zaburzeń snu, są jednak na ogół niechętnie przyjmowane przez chorych depresyjnych, którzy preferują leki benzodiazepinowe.

W piśmiennictwie pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia (dotyczą jednak małej liczby chorych) wskazujące na możliwość łączenia neuroleptyków z selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny (SI-5HT) (fluoksetyna i inne leki) w terapii depresji występujących w przebiegu psychoz schizofrenicznych oraz schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie uprawniają do zaliczenia tego sposobu leczenia do standardowych metod terapii. Dalszych badań wymaga bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego, przy którym należy liczyć się z możliwością dużego wzrostu poziomu neuroleptyków we krwi w związku z zahamowaniem ich metabolizmu przez SI-5HT i potencjalizację działania na układ pozapiramidowy, narząd krążenia i inne (wykazano to w odniesieniu do haloperydolu, chloropromazyny, pimozydu, klozapiny, risperidonu przy łączeniu z fluoksetyną lub fluwoksamina).

Leki anksjolityczne

Łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych i anksjolitycznych jest prawdopodobnie drugim pod względem częstości rodzajem leczenia skojarzonego stosowanego w terapii zaburzeń depresyjnych. Ten rodzaj kuracji kombinowanej stosowany jest najczęściej w depresjach z lękiem i niepokojem o małym i średnim nasileniu. Należy podkreślić, że w wielu takich stanach wystarcza odpowiednio dobrany lek przeciwdepresyjny wykazujący wpływ przeciwlękowy i sedatywny. Niewątpliwie jednak, u części chorych omawiany sposób leczenia skojarzonego jest uzasadniony. Leki anksjolityczne wykazujące wpływ nasenny (ściśle - ułatwiające zasypianie) stosowane są również w objawowym leczeniu bezsenności występującej w przebiegu niektórych form klinicznych depresji.

Anksjolityczne leki benzodiazepinowe są coraz częściej stosowane na początku kuracji selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny (m.in. fluoksetyną) w celu zapobieżenia pojawienia się lęku, niepokoju, akatyzzji.

Łączenie leków anksjolitycznych i przeciwdepresyjnych nie zawsze jest bezpieczne i może wiązać się z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, również powikłań. Wymienić tu należy:

- reakcje paradoksalne w postaci zachowań impulsywnych, stanów pobudzenia psychoruchowego, narastania lęku i niepokoju,
- pozorne poprawy stanu klinicznego, związane z uspokojeniem chorego przy utrzymywaniu się głębokiego obniżenia nastroju i tendencji samobójczych,
- potencjalizację działania cholinolitycznego TLPD (ryzyko majaczenia).

Przy łączeniu niektórych leków benzodiazepinowych z TLPD należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ich poziomu we krwi (np. imipraminy i dezypraminy przy stosowaniu alprazolamu). Niektóre selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna,

fluwoksamina) mogą zwiększać poziom leków benzodiazepinowych we krwi i wydłużać ich okres biologicznego półtrwania (alprazolam, diazepam).

ŁĄCZENIE LEKÓW NORMOTYMICZNYCH

Potrzeba łącznego stosowania leków przeciwdepresyjnych i leków stosowanych w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej wynika z kilku przyczyn. Zdarza się, że stan depresji pojawia się w toku długotrwałego stosowania leków normotymicznych i przerywanie postępowania profilaktycznego jest przeciwwskazane m.in. w związku z ryzykiem zmiany fazy depresyjnej w maniakalną. W sytuacji takiej do stosowanego już leku dołącza się odpowiedni lek przeciwdepresyjny. Z tej samej przyczyny u chorych, u których zachodzi prawdopodobieństwo zmiany fazy w toku farmakoterapii depresji (a którzy nie otrzymują leków normotymicznych) - do kuracji przeciwdepresyjnej dołącza się jeden z leków stosowanych w profilaktyce chorób afektywnych. Jest to najczęściej węglan litu lub karbamazepina, u chorych z częstymi zmianami fazy - oba leki łącznie. Drugą najczęstsza przyczyna łączenia leków normotymicznych (praktycznie biorąc węglanu litu) i przeciwdepresyjnych jest nieskuteczność tych ostatnich. Zagadnienie to omawiamy w dalszej części opracowania.

Węglan litu

Łączenie węglanu litu z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi uchodzi za bezpieczne i nie wiąże się ze szczególnym ryzykiem powikłań, należy jednak brać pod uwagę pojawienie się lub nasilenie drżenia mięśniowego, działania neurotoksycznego. Przy łącznym stosowaniu węglanu litu z klomipraminą należy uwzględnić potencjalizację działania serotonergicznego (w piśmiennictwie - opisy kazuistyczne zespołu serotoninowego). Więcej problemów klinicznych budzi łączenie litu z selektywnymi inhibitorami wychwytu

serotoniny. Taka kuracja skojarzona wiąże się z możliwością wzrostu poziomu litu we krwi, działaniem neurotoksycznym litu, nasileniem działania serotonergicznego (opisy zespołu serotoninowego).

Potrzeba łączenia węglanu litu z neuroleptykami zachodzi najczęściej w stanach maniakalnych. Potencjalizacja działania przeciwniakalnego idzie nierzadko w parze ze wzrostem toksyczności obu leków (litu i neuroleptyku), zwiększonym ryzykiem zaburzeń pozapiramidowych, drgawek oraz reakcji egzogennych (w tym złośliwego zespołu neuroleptycznego).

Karbamazepina

Łączenie karbamazepiny z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może wiązać się z obniżeniem poziomu tych leków we krwi (dotyczy to m.in. amitriptyliny, doksepiny, imipraminy). Fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna mogą zwiększać poziom karbamazepiny we krwi.

Łączne stosowanie karbamazepiny i węglanu litu jest przydatne u chorych, u których wpływ profilaktyczny monoterapii jest niepełny. Należy jednak uwzględnić, że połączenie takie może wiązać się ze zwiększeniem neurotoksyczności.

Pochodne kwasu walproinowego

Są łączone z lekami przeciwdepresyjnymi rzadko, dane na temat potencjalnych interakcji są niepełne, dotyczy to również ich następstw klinicznych. Stwierdzono, że pochodne kwasu walproinowego mogą zwiększać poziom niektórych leków trójpierścieniowych we krwi (amitriptylina, nortryptylina), przy łączeniu fluoksetyny z pochodnymi kwasu walproinowego obserwowano zwiększenie poziomu tego ostatniego leku we krwi, zaś obniżenie stężenia kwasu walproinowego przy kuracjach skojarzonych z karbamazepiną. Łączenie kwasu walproinowego z węglanem litu idzie w parze z ryzykiem pojawienia się lub narastania drżenia mięśniowego.

LECZENIE SKOJARZONE ZWIĄZANE ZE WZMAGANIEM DZIAŁANIA TERAPEUTYCZNEGO LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH

Około 30% chorych nie reaguje poprawą stanu psychicznego na dwie kolejne kuracje lekami przeciwdopresyjnym w toku tego samego epizodu depresji. Osoby takie są zaliczane do grupy lekoopornych. Mechanizm niewrażliwości na leki przeciwdopresyjne nie jest dostatecznie poznany. Stwierdzono, że zjawisko to występuje częściej u chorych, którzy przebyli liczne nawroty depresji, byli już wielokrotnie leczeni, dotyczy częściej kobiet oraz osób w wieku podeszłym.

W przeciwdziałaniu małej wrażliwości na leki przeciwdopresyjne zaproponowano szereg podejść terapeutycznych, które w piśmiennictwie są nazywane metodami "uwrażliwiania" na leki przeciwdopresyjne lub "wzmaganie efektu przeciwdopresyjnego" (*augmentation* w piśmiennictwie amerykańskim).

Większość technik takiego postępowania polega na zastosowaniu przez dłuższy lub

krótszy czas terapii skojarzonej, w której do stosowanego już leku przeciwdopresyjnego dołącza się inny. Rzadziej leczenie skojarzone stosuje się od początku kuracji. Niekiedy środek, który ma "uwrażliwiać" na lek przeciwdopresyjny podaje się przed właściwą kuracją (np. małe dawki rezerpiny).

W piśmiennictwie można spotkać opisy kilkudziesięciu propozycji "uwrażliwiania" chorych na leki przeciwdopresyjne, których część zestawiono w tablicy 2.

Część wymienionych w tablicy 2 metod to już historyczne próby terapii eksperymentalnej depresji lekoopornych przeprowadzone w małych grupach chorych, nie sprawdzone w zakresie skuteczności, jak też bezpieczeństwa. Wyniki większości takich badań, chociaż mają znaczenie poznawcze, nie uprawniają do zaliczenia do rutynowych sposobów leczenia chorych nie reagujących na standardowe kuracje przeciwdopresyjne, głównie ze względu na brak wiarygodnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa. Jedynie w odniesieniu do nielicznych dysponujemy poprawnymi metodologicznie, kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

Tablica 2. *Metody wzmaganie efektu terapeutycznego leków przeciwdopresyjnych*

TLPD + węglan litu
TLPD + neuroleptyk
TLPD + atypowy lek przeciwdopresyjny (m.in. mianseryna)
TLPD + SI-5HT
TLPD + T ₃
TLPD + pindolol
SI-5HT + węglan litu
TLPD + IMAO
TLPD + amfetamina
TLPD + l-dopa
TLPD + tryptofan, 5 OH-tryptofan
TLPD + cholinolityk
TLPD + metabolit leku macierzystego
Rezerpina (<i>pre-treatment</i>) - TLPD
TLPD + bezsenne noce (<i>sleep deprivation</i>)
TLPD + fototerapia
TLPD + terapia kognitywna

Do takich sprawdzonych metod zaliczyć należy wzmaganie efektu przeciwdepresyjnego (uwrażliwienie na leki przeciwdepresyjne) za pomocą węglanu litu. Metodę tą można uznać za sprawdzoną w praktyce klinicznej i stosunkowo bezpieczną. Polega na dołączeniu węglanu litu do prowadzonej już kuracji przeciwdepresyjnej, która nie przyniosła zadowalającego efektu terapeutycznego. Wariantem takiego postępowania jest zastosowanie leczenia skojarzonego od początku kuracji (dotyczy to chorych, u których dotychczasowe kuracje zawiodły). Takie leczenie skojarzone ma przynosić poprawę stanu klinicznego u 40-60% chorych lekoopornych. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne dotyczą głównie łączenia węglanu litu (poziom we krwi 0,5-0,6 mmol/l) z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (imipramina, amitryptylina, dibenzepina i in.).

W ostatnich latach podejmowane są próby łącznego stosowania węglanu litu i selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. Na ocenę przydatności w praktyce klinicznej takiego leczenia kombinowanego jest przedwcześnie, szereg przesłanek wskazuje jednak, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niekontrolowanego wzmaganie działania serotonergicznego, możliwością pojawienia się zespołu serotoninowego i przedawkowania litu (SI-5HT podwyższają poziom litu we krwi). Dotyczy to również innego leku wykazującego wpływ serotoninergiczny - klomipraminy.

Wszystkie inne stosowane przez niektórych psychiatrów metody wzmaganie efektu przeciwdepresyjnego, wymagają badań kontrolowanych w większych grupach chorych. Do takich metod zaliczyć należy następujące:

- Łączenie leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych i neuroleptyków - postulowany mechanizm działania: hamowanie metabolizmu TLPD przez neuroleptyki, zwiększenie stężenia TLPD we krwi.
- Leczenie skojarzone za pomocą TLPD i SI-5HT. Ten stosunkowo nowy sposób terapii depresji lekoopornych wiąże się ze znac-

nym (i trudnym do przewidzenia co do wielkości) zwiększeniem poziomu TLPD we krwi, możliwością pojawienia się nasilonych objawów niepożądanych, a nawet działania toksycznego. Wydaje się, że nieodzownym warunkiem stosowania tej metody w szerokiej praktyce klinicznej jest pomiar TLPD we krwi.

- Leczenie skojarzone za pomocą TLPD i trójjodotyroniny - dotychczasowe wyniki badań są sprzeczne (od ocen entuzjastycznych do kwestionowania wartości terapeutycznej takiego postępowania).
- Leczenie kombinowane za pomocą TLPD i atypowych leków przeciwdepresyjnych (np. mianseryny) - nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań kontrolowanych.
- Łączenie niektórych TLPD z małymi dawkami pindololu - liczba dotychczas leczonych chorych jest mała i nie uprawnia do jakichkolwiek uogólnień, w szczególności do rekomendowania tej metody jako leczenia standardowego w depresjach lekoopornych.

PODSUMOWANIE

Celem tego opracowania był przegląd stosowanych obecnie w praktyce klinicznej metod skojarzonego leczenia farmakologicznego depresji. Należy jednak uwzględnić, że termin "leczenie skojarzone" lub "terapia kombinowana" obejmuje również pozafarmakologiczne metody terapii, takie jak wymuszona bezsenność, fototerapia, zabiegi elektrowstrząsowe. Wszystkie te podejścia terapeutyczne są wykorzystywane w leczeniu depresji, zwłaszcza tych, w których zawiodła terapia jednym środkiem farmakologicznym. Bliższe omówienie wartości terapeutycznej takiego rodzaju leczenia skojarzonego wykracza poza zakres tego opracowania.

Dotyczy to również coraz szerzej stosowanej terapii kognitywnej, której znaczenie w kompleksowym leczeniu zaburzeń depresyjnych systematycznie wzrasta. Coraz więcej danych wskazuje, że leczenie skojarzone za pomocą leków przeciwdepresyjnych i terapii

kognitywnej przynosi istotnie lepsze wyniki niż każda z tych metod stosowana oddzielnie.

PIŚMIENNICTWO

1. Ayd F.J. Jr.: Lexicon of Psychiatry, Neurology and Neurosciences. Wiliam & Wilkins, Baltimore 1995.
2. Bazire S.: Psychotropic drug directory 1996, professional pocket handbook and aide memoire Quay Books Division, Mark Allen Publishing Ltd., United Kingdom 1996.
3. Bezchlibnyk-Butler K.Z., Jeffries J.J.: Clinical Handbook of Psychotropic Drugs Hografe a. Huber Publ., Seattle, Toronto, Göttingen, Bern 1996.
4. Kostowski W., Pużyński S. (red.): Psychofarmakologia. Wydawnictwo Lekarskie - PZWL, Warszawa 1996 (w druku).
5. Nelson J.C.: Combined Strategies in Psychiatry. J. Clin. Psychiatry 1993, 54, 9 (suppl.), 42-49.
6. Nemeroff Ch.B., De Vane C.L., Pollock B.G.: Newer antidepressants and the cytochrome P 450 system. Am. J. Psychiatry 1996, 153, 311-320.
7. Preskorn S.H.: Reducing the risk of drug - drug interactions: a goal of rational drug development. J. Clin. Psychiatry 1996, 57, suppl. 1, 3-6.
8. Rybakowski J.: Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii. IPIŃ, Warszawa 1995.

*Adres: Prof. Stanisław Pużyński, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*