

Terapia depresji lekoopornych

Treatment of drug-resistant depressions

ELŻBIETA BOGDANOWICZ, ANTONI KALINOWSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

Przedstawiono współczesne poglądy na temat terminologii i przyczyn depresji lekoopornych oraz zasad postępowania w takich przypadkach. Przytoczono kilka proponowanych przez różnych autorów schematów postępowania (red.).

Słowa kluczowe: drug-resistant depression

ZAKRES POJĘCIA DEPRESJI PRZEWLEKŁEJ I LEKOOPORNEJ, CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Przegląd piśmiennictwa dostarcza danych świadczących o tym, że terminu depresja lekooporna nie powinno się utożsamiać z depresją przewlekłą. Ananth i Ruskin (cyt. za 51) uważają, że stosowanie terminu "depresja lekooporna" jest problematyczne, gdyż do tej pory nie zostały ustalone jednolite metody leczenia, które winny być zastosowane zanim postawi się takie rozpoznanie. Zwraca się uwagę na to, iż nie wszystkie depresje odporne są przewlekłymi, ponieważ choroba może skończyć się spontaniczną remisją przed upływem dwóch lat, które większość autorów uważa za kryterium depresji przewlekłej (2, 51).

Częstość występowania depresji przewlekłej w świetle danych z piśmiennictwa mieści się w szerokiej granicy od 1 – 28%. Zdaniem Scotta (51) wprowadzenie nowych sposobów terapii nie zmieniło w sposób znaczący odsetka występowania depresji przewlekłych w ciągu ostatnich 50 lat. Ta różnica wynika z przyjętych zasad doboru chorych, zwłaszcza używanych kryteriów diagnostycznych, a również różnych metod badawczych, długości choroby objętej katamnezą, a także stosowanego kryterium "chroniczności" (cyt. za 51).

Różni autorzy rozmaicie rozumieją znaczenie terminu "chroniczności". Według jednych (Wertham, Lundquist, Bratfos i Haug, Weissman i wsp. /51/) jest to przewlekłe utrzymywanie się objawów depresyjnych, według innych zaś (Paykel i Weissman, Bothfell i Weissman (51) jest to niedomoga funkcjonowania społecznego. Można też spotkać opinię, że manifestacją choroby mogą być inne zaburzenia niż afektywne, mianowicie "zaburzenia charakterologiczne", dystymiczne, dla nazwania których Keller i Shapiro (cyt. za 26, 51) wprowadzili pojęcie "podwójnej depresji" (double depression).

W latach 80-tych własny podział depresji przewlekłych i lekoopornych zaproponował Akiskal i wsp. (1). Jan Scott (51) w 1988 roku przedstawił następujący podział depresji przewlekłych (ryc. 1):

- 1/ *pierwotna przewlekła wielka depresja*, tzn. depresja w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej (wg Akiskala stanowiąca 30% wszystkich depresji przewlekłych),
- 2/ *wtórna przewlekła wielka depresja* – są to nie remitujące zaburzenia o obrazie depresji endogennej, a występujące na podłożu innych zaburzeń psychicznych niż afektywne, np. schizofrenii lub chorób somatycznych,
- 3/ *przewlekła mała depresja*, zwana też depresją "charakterologiczną" odpowiadającą w klasyfikacji DSM III dystymii; jest to grupa hete-

rogenna, charakteryzująca się początkiem zaburzeń we wczesnym wieku dorosłym i prawdopodobnie związanymi z cechami osobowości,

4/ *depresja "podwójna"*: terminem tym określa się takie sytuacje, gdy ostre epizody dużej depresji przechodzą w przewlekłe utrzymujące się dystymiczne zaburzenia nastroju (przewlekłą małą depresję).

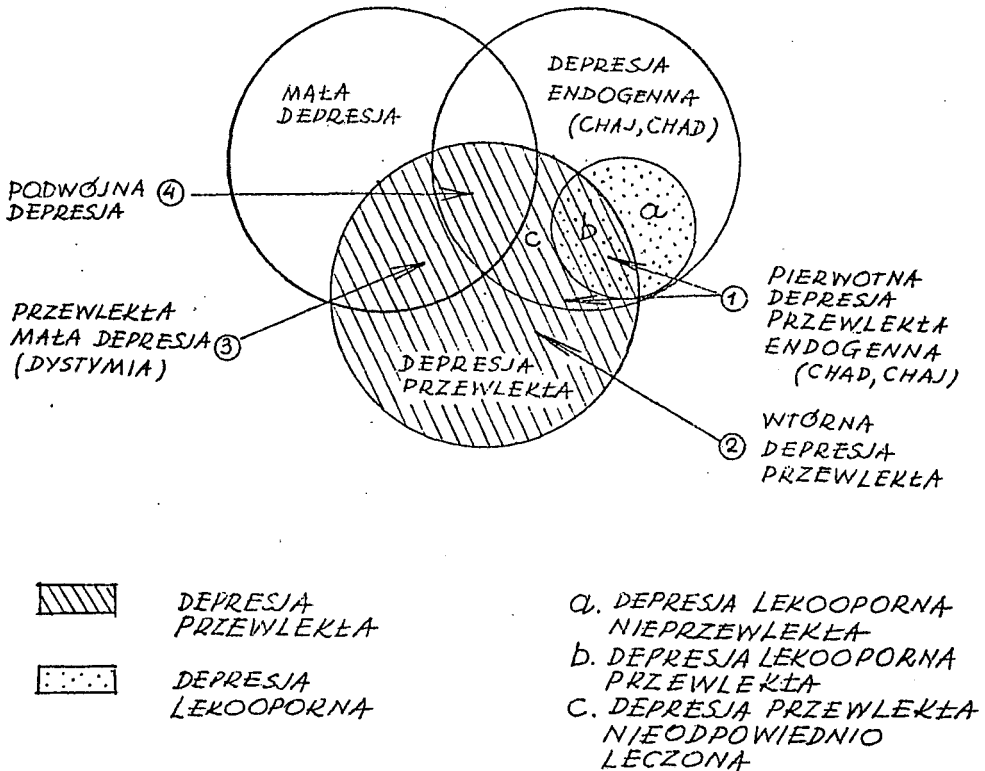
Z podziału Scotta wynika, że *wśród depresji lekoopornych* wyodrębnić można:

a/ *depresję lekooporną nieprzewlekłą*: zdaniem autora są to takie przypadki choroby afektywnej, które nie reagują na standardowe, adekwatne, prawidłowo prowadzone leczenie przeciwdepresyjne, ale które kończą się

spontaniczną remisją, nie osiągając przebiegu przewlekłego (ponad 2 lata),

b/ *depresję lekooporną przewlekłą*: są to te przypadki choroby afektywnej, które pomimo prawidłowego leczenia przechodzą w stan przewlekły i utrzymują się ponad 2 lata.

Scott (51) zwraca uwagę, iż pewna część depresji endogennych utrzymujących się przewlekłe może być wynikiem nieodpowiednio prowadzonego leczenia i w przypadkach tych nie można stosować terminu "depresja lekooporna". Granica między "wielką" a "małą" depresją przewlekłą jest nieostra; "mała" depresja może być łagodniejszą formą "wielkiej" depresji, bądź jej prekursorem lub zejściem i wtedy obie różnią się jedynie nasileniem ob-



Rycina 1. Depresje przewlekłe a depresja lekooporna – wzajemne stosunki.

jawów klinicznych. Mogą to być jednak różne stany chorobowe.

Z przedstawionych danych wynika, że pojęcia depresji przewlekłej i depresji lekoopornej są oparte na dwu różnych kryteriach: “depresja przewlekła” – na kryterium czasu, “depresja oporna” – na kryterium skuteczności terapii przeciwdepresyjnej, przy czym w części przypadków oba mogą zachodzić na siebie.

POJĘCIE “LEKOOPORNOŚCI”

W piśmiennictwie przedmiotu spotkać można różne definicje pojęcia “lekooporności”. Najobszerniejszą z nich podał Akiskal (1): za depresję lekooporną uważa on taką depresję, która nie remituje po leczeniu dwoma kolejnymi klasycznymi trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi podawanymi w adekwatnych dawkach przez 4 – 5 tygodni każdy, przy ich dobrej tolerancji, z łącznym stosowaniem psychoterapii podtrzymującej i wyjaśnieniu istoty choroby pacjentowi i jego rodzinie.

Wg Kielholza (23) o lekooporności można mówić wtedy kiedy dwa kolejno stosowane leki przeciwdepresyjne o właściwym profilu (właściwie dobrane) podawane przez 3 tygodnie każdy, są nieskuteczne.

Schou (34, 54) uważa, że depresja lekooporna to taka depresja, w której nie były skuteczne trzy rodzaje terapii: lek trójpierścieniowy, elektrowstrząsy, inhibitor MAO.

Brak skuteczności dwóch leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych jest podstawą rozpoznania lekooporności przez Nolena (34).

Ayd (cyt. za 34) za depresję lekooporną uważa depresję trwającą co najmniej jeden rok i nie reagującą na dwa różne leki przeciwdepresyjne.

Pichot (cyt. za 12) wyróżnia lekooporność “ostrą” – dotyczącą leczenia fazy depresyjnej oraz lekooporność związaną z przebiegiem choroby (np. niemożność opanowania nawrotowości choroby).

Heimann (19) wyodrębnia dwa typy lekooporności: 1. “lekooporność względną” dotyczącą tych przypadków, w których można uzyskać poprawę po zastosowaniu innych metod terapii lub w wyniku spontanicznego przebiegu

choroby oraz 2. “całkowitą lekooporność”, w której zawodzą wszystkie metody terapii. Grupa ta odpowiada opisom depresji przewlekłych podanym przez Lundquista i Lange’go (jeszcze przed wprowadzeniem leków przeciwdepresyjnych).

Leonard (30) w pracy opublikowanej w 1988 r. podkreśla, że dotychczas nie ma powszechnie przyjętej definicji lekooporności, nie określono także których chorych można zaliczyć do tej grupy – leczonych jednym lekiem, czy jednym lekiem a później EW, czy też wieloma lekami.

Z prac przedstawionych na Kongresie Światowej Federacji Psychiatrycznej, który odbył się w Wiedniu w 1986 r. (30, 34) wynika, że 60 – 70% chorych dobrze reaguje na pierwszą kurację lekiem przeciwdepresyjnym, 10 – 15% na następnie zastosowane EW; pozostałych 15% nie reaguje ani na leczenie farmakologiczne ani na EW. Autorzy tych prac wyróżniają dwa stopnie lekooporności:

– *lekooporność całkowitą* (1°), w której stwierdza się brak skuteczności dawki 150 mg imipraminy lub innego odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego stosowanego przez 4 – 6 tygodni,

– *lekooporność względną* (2°), w której nieskuteczność leczenia wiąże się z niewłaściwym doborem leku, dawką i długością leczenia.

Z danych przedstawionych przez Laage (29) wynika, że całkowita lekooporność dotyczy ok. 10% leczonych chorych, zaś u pozostałego odsetka badanych mamy do czynienia z niewłaściwą diagnozą lub nieodpowiednim leczeniem.

Zwraca się również uwagę na to, że 12 – 29% chorych “traci wrażliwość” na leki przeciwdepresyjne, które początkowo były u nich skuteczne (28, 43). Harrison i wsp. (18) uważają, że nawrót depresji u chorych dotychczas leczonych, a otrzymujących jeszcze dawki podtrzymujące, to albo następna faza choroby, albo przejaw oporności na stosowany lek. Brak reakcji na ten sam lek w następnym rzucie choroby, pomimo dobrej odpowiedzi w poprzedniej fazie, może również wskazywać, że mógł być to wówczas efekt placebo albo spontanicznej remisji choroby.

PRZYCZYNY ZJAWISKA LEKOOPORNOŚCI

Szereg autorów (1, 2, 23, 24, 29, 41, 51) opisuje grupy czynników korelujących z powstaniem lekooporności. Wymienia się tu takie czynniki, jak: neurotyczne cechy osobowości, rodzinne występowanie chorób afektywnych, choroba afektywna jednobiegunowa, niektóre cechy kliniczne depresji (np. depresje atypowe), niewłaściwy sposób leczenia, często współistnienie nierozpoznanych chorób somatycznych, zmiany w farmakokinetyce leku, przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych.

Pośród wymienionych czynników największe znaczenie przypisuje się niewłaściwej technice prowadzenia kuracji. Aby wykluczyć zjawisko lekooporności rzekomej zaleca się prowadzenie kuracji odpowiednio dobranym lekiem w odpowiedniej dawce i w odpowiednio długim okresie leczenia. Zwraca się uwagę, że około 1/3 chorych z depresją jest bądź w ogóle nie leczona, bądź niewłaściwie leczona (22, 29), a wg Kellera (22) tacy pacjenci stanowią ok. 50% przewlekłe chorych. Johnston (cyt. za 51) wskazuje, że im dłużej trwa depresja, tym jest bardziej prawdopodobne, że była ona nieodpowiednio leczona. Niejednokrotnie chorzy, mimo trafnego rozpoznania, otrzymują anksjolityki zamiast leków przeciwdepresyjnych, zdarza się również, że przewlekłe utrzymujące się objawy depresji są traktowane jako przejaw zaburzeń osobowości i chorzy w ogóle nie otrzymują leków przeciwdepresyjnych (22, 26, 51). Wyniki badań Kellera (22) wskazują, że 50% chorych na depresję przewlekłą nie otrzymywało leczenia aktywnego, mimo że w przeszłości prawie wszystkich leczono z dobrym skutkiem. Z obserwacji Akiskala i wsp. (1) wynika jednak, że w stosunku do lat 70-tych sytuacja w latach 80-tych uległa w tym względzie poprawie. Stosowanie adekwatnej terapii zdecydowanie zwiększa odsetek uzyskanych remisji (14).

Zasadniczym problemem w ocenie czy mamy do czynienia z prawdziwą lekoopornością jest przeprowadzenie kuracji odpowiednią dawką leku, np. Schatzberg (cyt. za 29) postuluje aby

dawka ta stanowiła 2/3 dawki maksymalnej zalecanej przez producenta. Najczęściej uważa się, że dawka leku trójpierścieniowego powinna wynosić od 150 – 400 mg dziennie (2). Wykazano, że 40 – 50% chorych otrzymujących 200 – 225 mg imipraminy dziennie nie osiąga terapeutycznego stężenia leku we krwi. Z tego powodu postuluje się stosowanie, o ile tolerancja leku na to pozwala, co najmniej 300 mg imipraminy dziennie (56).

Długość kuracji lekiem trójpierścieniowym według niektórych autorów (2) powinna wynosić co najmniej 3 tygodnie, jednak ostatnio coraz częściej zaleca się okres nie mniejszy niż 6 tygodni.

Na uwagę zasługują badania Quitkina i wsp. (46), którzy twierdzą, że początek poprawy stanu psychicznego, bez względu na rodzaj stosowanego leku przeciwdepresyjnego zaczyna się najczęściej między 4 a 6 tygodniem leczenia.

Inną przyczyną pseudooporności może być równoczesne stosowanie leków, które mają działanie depresjogenne lub osłabiających działanie leków przeciwdepresyjnych. Wg Akiskala (1) 21% chorych, u których przewlekłe utrzymują się objawy depresji otrzymuje właśnie takie leki; są to zdaniem autora głównie leki przeciwnadciśnieniowe z grupy rezerpiny. Laage (29) uważa, że we współczesnej farmakopei znaleźć można ponad 200 leków, których profil działania stoi w sprzeczności z mechanizmami działania leków przeciwdepresyjnych. Do najczęściej wymienianych należą: barbiturany, klonidyna, guanetydyna, indometacyna, metyldopa, sulfonamidy, propranolol, leki blokujące kanał wapniowy.

Niekiedy rozpoznanie depresji lekoopornej jest wynikiem błędu diagnostycznego. Zdaniem Kielholza (23, 24) dotyczy to głównie przypadków schizofrenii z przewagą objawów depresji. Zwraca się też uwagę na nierozpoznane choroby somatyczne i neurologiczne, np. choroby reumatyczne, guzy mózgu, rozpoczynającą się miażdżycę naczyń mózgowych, chorobę nowotworową, padaczkę, infekcje (utajonym wirusem Herpes simplex), chłoniaka jamy brzusznej, deficyt miedzi i cynku, zespoły bólowe o różnej

etiologii (23, 24, 29, 51). Laage (29) sądzi, że schorzenia takie występują u 1/6 chorych, u których przewlekłe utrzymują się objawy depresji, lecz są nierozpoznawane.

Inną przyczyną niepowodzenia kuracji przeciwdepresyjnej i zafałszowania jej wyników może być postawa chorego wobec terapii. Laage (29) podkreśla, że 10% chorych nie przyjmuje w ogóle leków. Przyczyną tego zjawiska mogą być różne nastawienia chorych częściowo wynikające z samej depresji, np. "nietolerowanie" leku, obawa przed uzależnieniem od leku, przekonanie o ciężkiej chorobie somatycznej wymagającej innego leczenia niż psychiatryczne, bądź traktowanie takiego leczenia jako dowodu inwalidztwa.

W powstawaniu zjawiska rzekomej oporności na leki należy też uwzględnić rolę lekarza prowadzącego terapię. Niekiedy chodzi tu o wyolbrzymienie znaczenia zaburzeń osobowości chorego i nie dostrzeganie przy tym, iż w istocie chodzi tu o objawy depresji bądź objawy wtórne do depresji (27, 29). W większości przypadków wg Quitkina (cyt. za 51) i Akiskala (1) u 30 – 80% chorych rzekoma oporność wynika ze stosowania dawek subterapeutycznych leków przeciwdepresyjnych. Kraines (27) postuluje, że w przypadkach niepowodzenia terapii przeciwdepresyjnej wyjściem z impasu może być zmiana lekarza, która daje szansę zmiany techniki leczenia, poprawy utraconego kontaktu z chorym, zwłaszcza w sytuacjach gdy lekarz traci cierpliwość i "nie ma już siły" do dalszego prowadzenia kuracji.

CZYNNIKI PREDYKCYJNE

Z obszernego przeglądu piśmiennictwa (4, 6, 30, 38, 45) wynika, że przewidywanie skuteczności terapeutycznej farmakoterapii endogennych zespołów depresyjnych jest wciąż trudne. W pierwszym okresie badań koncentrowano się głównie na ocenie takich czynników predykcyjnych jak objawy kliniczne, dane genetyczne i demograficzne. Ostatnio liczni autorzy zajmują się raczej oceną znaczenia czynników biologicznych w predykcji terapii depresji. Badaniom poddawano: test deksametazonowy, po-

ziom kortyzolu w osoczu, test stymulacji TRH, hormon wzrostu, MHPG, metabolity katecholamin i indoloamin we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, aktywność MAO w płytkach krwi, wiązanie imipraminy w płytkach krwi, wychwyt serotoniny przez płytki krwi, poziom tryptofanu i tyrozyny we krwi, zmiany elektroencefalograficzne, reakcję na deprywację snu, reakcję na pojedynczą dawkę leku przeciwdepresyjnego, poziom leków i ich metabolitów we krwi.

Dotychczasowe badania wydają się wskazywać, że predykcyjna wartość testów biologicznych jest raczej niska i bardziej użyteczne są kryteria kliniczne.

Ostatnio spotkać można opinię, iż szczególną rolę w powstawaniu lekooporności przypisać można niedomodze funkcjonowania układu serotonergicznego i zmianom receptora serotoninowego 5-HT₂ (30). Niektórzy autorzy (47) podnoszą rolę czynników wpływających na losy leku w ustroju (farmakokinetyka). Dotyczy to wchłaniania leku, zdolności do wiązania z białkami osocza, której obniżenie występuje w stanach zapalnych, grypie, nieżycie żołądkowo-jelitowym, metabolizowaniu leku do form czynnych i nieczynnych, na który wpływ mają m. in. nikotyna, alkohol, neuroleptyki, wydolność nerek, oraz eliminację leku z ustroju związaną z funkcją nerek i wiekiem chorego.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKACH LEKOOPORNOŚCI

W przypadku podejrzenia o lekooporność Pużyński (44) zaleca przede wszystkim dokonania:

- a/ analizy prawidłowości diagnozy psychiatrycznej,
- b/ oceny stanu somatycznego i neurologicznego pacjenta,
- c/ oceny niepożądanego wpływu leków towarzyszących terapii przeciwdepresyjnej,
- d/ oceny prawidłowości dotychczasowego leczenia pod względem wielkości dawki i długości leczenia,
- e/ przerwanie leczenia i pozostawienie chorego na pewien czas bez leków.

U części osób może wystąpić wtedy poprawa stanu klinicznego, a dotyczy to chorych, u któ-

rych skończyła się faza, a złe samopoczucie wynikało z przewlekle stosowanej farmakoterapii.

Po wykluczeniu nieprawidłowości dotyczących dotychczasowego postępowania następnym krokiem może być skorzystanie z innych metod i sposobów terapii przeciwdepresyjnej.

PRZEGLĄD METOD POSTĘPOWANIA W PRZYPADKACH, W KTÓRYCH PIERWSZA KURACJA TRÓJPIERŚCIENIOWYM LEKIEM PRZECIWDOPRESYJNYM OKAZAŁA SIĘ NIESKUTECZNA

Zwiększenie dawki leku

Jak wspomnieliśmy, jedną z ważniejszych przyczyn niewrażliwości chorych na leki przeciwdepresyjne jest stosowanie zbyt małych dawek leku. Liczni autorzy zalecają w związku z tym zwiększenie dawki stosowanego leku. Hussein i wsp. (cyt. za 3) w 1972 r. proponowali wielokrotne zwiększenie (5-6 razy) stosowanej dawki trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego. We współczesnych pracach (56) zaleca się oznaczenie poziomu leku we krwi i gdy jest on niższy niż 225 ug/ml – stopniowe zwiększanie dawki TLPD pod kontrolą EKG i oceny tolerancji leku (objawów ubocznych). Prien (56) zaleca zwiększanie dawki o 50 mg co 7 – 10 dni aż do osiągnięcia 400 mg dziennie. Z obserwacji autora wynika, że reakcja na lek występowała po około 10 dniach od dnia osiągnięcia takiej dawki.

Podanie leku we wlewie dożylnym

Kielholz (23, 24, 25) na podstawie wyników własnych obserwacji i badań 230 chorych z depresją lekooporną zaleca podawanie leków przeciwdepresyjnych we wlewie dożylnym. Po 4 tygodniach takiego postępowania u 68% chorych wystąpiła remisja. Zdaniem autora leczenie to powinno przebiegać w sposób następujący: po 7-dniowej premedykacji chlorprotyksenem we wstrzyknięciach domięśniowych, należy przez okres 10 – 20 dni podawać dożylnie chlorimipraminę i maprotylinę oraz stosować chlorprotyksen w jednej dawce na noc (100 mg). Kielholz stosuje 25 – 75 mg chlorimipraminy

oraz 25 – 75 mg maprotyliny w 250 ml 0.9% soli fizjologicznej we wlewie dożylnym z prędkością 60 kropli na minutę (w ciągu 90 minut). Po 10 – 20 dniach takiego leczenia należy kontynuować kurację chlorimipraminą i maprotyliną per os. Autor poleca również zastosowanie 720 mg dibenzepiny we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 10 godzin jako postępowanie szczególnie skuteczne w depresjach lekoopornych.

Kielholz w uzasadnieniu takiego postępowania podaje, że przyspiesza ono działanie przeciwdepresyjne, pozwala na użycie mniejszych dawek, jest dobrze tolerowane, towarzyszą mu znikome objawy niepożądane. Podnosi też, że nieskuteczność leków podawanych per os może być spowodowana zaburzeniami wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Zdaniem autora połączenie chlorimipraminy z maprotyliną powoduje poszerzenie spektrum działania przeciwdepresyjnego.

Wyniki badań Kielholza były kwestionowane przez innych autorów, i tak np. Gastpar i wsp. (cyt. za 34) na podstawie przeprowadzonych badań kontrolnych doszli do wniosku, że lepsze wyniki leczenia za pomocą wlewów dożylnych wiążą się z efektem placebo.

Z doświadczeń uzyskanych w naszej klinice (Aneks B) wynika, że ustąpienie objawów depresji uzyskano u 43% osób z rozpoznaniem endogennej depresji lekoopornej. Stosowaliśmy chlorimipraminę w dawce od 75 – 300 mg dziennie, zaś maprotylinę w dawce 75 – 200 mg dziennie przy – w zasadzie – dobrej tolerancji obu leków (7).

Zmiana leku na inny lek przeciwdepresyjny trójpierścieniowy lub o innej budowie chemicznej

Zdaniem niektórych autorów (34) jest niecelowe dalsze stosowanie leków trójpierścieniowych, gdy jedna lub dwie kuracje za pomocą tych leków zawiodły. Kupfer (cyt. za 34) uważa, że w toku następnych kuracji TLPD można liczyć na poprawę jedynie u 20% chorych. Wg Nolena (34) tylko 10 – 30% chorych lekoopornych na pierwszą kurację TLPD reaguje pomyślnie na drugą kurację tą grupą leków lub innym lekiem

przeciwdepresyjnym. Autor jako drugą kurację stosował oksyprotylinę lub fluwoksaminę i w trakcie tych kuracji obserwował poprawę jedynie u 20% chorych. Nolen przytacza również wyniki obserwacji Helmchena, który proponował aby po pierwszej nieskutecznej kuracji TLPD podawać inny lek przeciwdepresyjny o budowie nie trójpierścieniowej. Jest jednak mało badań, które uzasadniają takie postępowanie.

Podkreśla się, że leków przeciwdepresyjnych drugiej i trzeciej generacji (o selektywnym wpływie na układ noradrenergiczny bądź serotonineręgiiczny) nie należy stosować w pierwszej kolejności w terapii depresji (56). Takie leki jak maprotylina, trazodon, mianseryna, fluoksetyna, fluwoksamina zalecane są wówczas gdy leki trójpierścieniowe zawodzą lub są źle tolerowane. Puzyński (44) zaleca aby alternatywą pierwszej nieskutecznej terapii TLPD było "zastosowanie metody, która poprzednio dała dobry wynik".

Inhibitory MAO jako druga lub trzecia kuracja

Prien (43) na podstawie przeglądu piśmiennictwa doszedł do wniosku, że inhibitory MAO należy stosować u tych chorych, którzy nie zareagowali na pierwsze leczenie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, a nie wymagają (ze względu na zagrożenie życia) zastosowania EW. Szczególnym wskazaniem do zastosowania tej grupy leków są depresje atypowe. Z przedstawionych analiz Priena wynika, że 60% tych chorych dobrze reaguje na fenelzynę. Również Nolen i wsp. (35) zaobserwowali ustąpienie objawów depresyjnych (zwłaszcza w przebiegu depresji atypowych) u 50% chorych leczonych tranilcyprominą.

Jeżeli konwencjonalna dawka inhibitorów MAO jest nieskuteczna Prien (43) proponuje zwiększenie dawki fenelzyny do 120 mg dziennie, a tranilcyprominy do 90 mg dziennie (dawkę leku należy zwiększyć odpowiednio o 15 i 10 mg w ciągu tygodnia). Autor obserwował wystąpienie poprawy po 7 – 10 dniach od czasu zastosowania takiej dużej dawki.

Kojarzenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z inhibitorami MAO

Wager i wsp. (56) zaleca zastosowanie takiego połączenia leków w przypadku braku reakcji na adekwatne dawki TLPD lub inhibitorów MAO. Równocześnie zastrzec należy, iż zdaniem innych autorów połączenie to nie przewyższa skutecznością ani TLPD ani inhibitorów MAO, ani też EW. Powszechnie uważa się, że najbezpieczniejszym lekiem do tego typu kojarzenia jest amitryptylina (3, 52, 56). Zwraca się przy tym uwagę na znaczenie prawidłowego sposobu rozpoczęcia kuracji. Kielholz (23) przestrzega przed niewłaściwą sekwencją stosowania TLPD i inhibitorów MAO. Z obserwacji autora wynika, że podanie leku trójpierścieniowego po inhibitorze MAO może spowodować takie objawy toksyczne jak tachykardię, przełomy nadciśnieniowe, spadki ciśnienia krwi, nudności, obfite poty, stany podniecenia i lęku. Również ryzyko wystąpienia objawów toksycznych jest znaczne, gdy kuracja za pomocą TLPD jest stosowana bezpośrednio po podaniu inhibitorów MAO. Zaleca się przeto po 10-dniowym okresie wolnym od leków (wash-out) rozpoczęcie równoczesnego podawania leku trójpierścieniowego i inhibitora MAO. Można też do prowadzonej kuracji TLPD dołączyć inhibitor MAO. Wśród inhibitorów MAO polecane są do takich kuracji złożonych: izokarboksazyd (niamid), fenelzyna (3, 52), zaś spośród TLPD: amitryptylina, trimeprimina i doksepina. Za obciążone szczególnym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych uważa się równoczesne stosowanie z inhibitorami MAO imipraminy, zwłaszcza we wstrzyknięciach domięśniowych (52) oraz chlormipraminy (34). Sethna (52) poleca następujący schemat leczenia: po 2-tygodniowym okresie wolnym od leków należy równocześnie stosować fenelzynę 3 razy dziennie 15 mg i amitryptylinę 75 mg na noc. Poza łagodnymi paręsteczami autor nie obserwował poważniejszych objawów niepożądanych. Tego rodzaju kombinacja przynosić ma szczególnie dobre wyniki u chorych z depresją w starszym wieku, z objawami hipochondrii, zahamowania.

Łączenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z neuroleptykami

Kielholz (23, 24, 25) zaleca łączne stosowanie w depresjach lekoopornych trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego i neuroleptyku. Do tego celu nadaje się zwłaszcza thioridazyna, fluanksol, klotiapina lub chlorprotyksen, bowiem taka kuracja złożona wiąże się ze wzrostem stężenia leku trójpierścieniowego we krwi i co za tym idzie – większą skutecznością kuracji.

Muller i wsp. (33) przytaczają prace, których wyniki dowodzą, że zastosowanie neuroleptyków przed kuracją TLPD (pretreatment), a następnie ich odstawienie powodują wzrost wrażliwości receptorów ośrodkowego układu nerwowego na które działają trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. W piśmiennictwie podano opisy prób łącznego stosowania haloperidolu i chlorimipraminy. Jednak wyniki innych autorów przeczą tym danym, np. Muller i wsp. (33) stosując 150 mg maprotyliny i 9 mg haloperidolu dziennie przez 6 dni nie obserwowali znaczniejszej poprawy stanu psychicznego ani w trakcie stosowania haloperidolu ani po jego odstawieniu.

W piśmiennictwie można spotkać się z poglądem, że łączne stosowanie leków trójpierścieniowych z neuroleptykami jest skuteczne tylko w przypadkach depresji psychotycznej i przewyższa wtedy inne metody postępowania farmakologicznego (34). Nasze doświadczenia potwierdzają te obserwacje.

Łączenie leków trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych z węglanem litu

Schopf (48, 50) na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania soli litu w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi zwraca uwagę na dwa sposoby takiego łączenia. Pierwszy – to znane i uzasadnione podawanie litu jako leczenia profilaktycznego w terapii chorób afektywnych, drugi zaś – to dodanie węglanu litu do TLPD w celu potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego u chorych z depresją lekooporną. Przy takim postępowaniu obserwowano szybkie

wystąpienie poprawy stanu psychicznego w czasie od 2 do 14 dni po dołączeniu litu do TLPD. Większość autorów (20, 34, 48, 50, 56) stoi na stanowisku, że u podłoża tego efektu leży synergistyczne działanie litu i TLPD na układ serotoninergiczny.

Niektórzy autorzy (3) polecają chlorimipraminę do tego typu skojarzenia, inni (48, 50) uważają, że pozostałe leki przeciwdepresyjne są również wartościowe. Zwraca się natomiast uwagę na potrzebę zachowania określonej kolejności podawania leków, a mianowicie najpierw należy stosować TLPD co najmniej przez 3 tygodnie, a następnie dołączyć węglan litu, przy czym lit również nie powinien być stosowany krócej niż 3 tygodnie. Nie stwierdzono aby występowała prosta zależność między efektem przeciwdepresyjnym takiej kuracji złożonej a poziomem litu we krwi, chociaż zwraca się uwagę, że zbyt niski poziom jonów litu może wiązać się z niepowodzeniem kuracji. Chorzy z depresjami w przebiegu choroby jedno- i dwubiegunowej, a także chorzy z depresją psychotyczną reagują podobnie. Schopf (50) podaje, że u 74% tak leczonych chorych uzyskiwano znaczną poprawę stanu zdrowia psychicznego.

Zalecany jest następujący sposób prowadzenia kuracji (48): do leku trójpierścieniowego (najlepiej chlorimipraminy) należy dodać 400 mg węglanu litu i skontrolować po 48 godz. poziom tego jonu we krwi. Powinien on wynosić 2/3 optymalnego stężenia (0,4 – 0,53 nmol/l), po 5 dniach należy ponownie oznaczyć stężenie litu we krwi. Podkreśla się, że u osób w starszym wieku wystarczy podawanie 200 – 400 mg węglanu litu dziennie aby uzyskać właściwy poziom litu. Węglan litu należy podawać nie krócej niż 3 tygodnie aż do uzyskania remisji. Wtedy dopiero można odstawić lit i kontynuować leczenie lekiem trójpierścieniowym.

Z obserwacji Schopfa (50, 58) wynika, iż poprawa stanu psychicznego po stosowaniu TLPD łącznie z litem jest jakościowo inna niż po samym TLPD, dotyczy to m. in. wcześniejszego odczuwania poprawy przez samych chorych.

Niektórzy autorzy zalecają stosowanie skojarzonego leczenia TLPD i litu przed podjęciem

EW jako metody bezpieczniejszej, a także wówczas, gdy terapia EW okazała się nieskuteczną.

Dołączenie soli litu do inhibitorów MAO jest również możliwe, gdy kuracja samym inhibitorem MAO jest nieskuteczna (10, 16, 56). Opisano niewielką liczbę chorych leczonych fenelzyną lub tranlycyprominą oraz solami litu. Autorzy tych prac (10, 16) obserwowali pojawienie się poprawy w ciągu pierwszych 4 do 14 dni leczenia, zwracają przy tym uwagę na przydatność małych dawek litu.

Godna uwagi jest też możliwość dołączenia soli litu do terapii lekami przeciwdepresyjnymi nowych generacji, np. mianseryny, fluoksetyny, a także anksjolityków, np. alprazolamu, bupropionu. Pope i wsp. (40) opisali bardzo dobre wyniki leczenia za pomocą fluoksetyny i węglanu litu u 5 chorych z depresją lekooporną (po około 20 dniach stosowania takiego skojarzenia). d'Montigny i wsp. (32) obserwowali 7 chorych z depresją lekooporną, u których nagła poprawa stanu psychicznego pojawiła się po 48 godz. od dołączenia soli litu do ipryndolu.

Kojarzenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z rezerpiną

W 1959 r. Poldinger (cyt. za 3) opisał ustąpienie objawów depresyjnych po podaniu rezerpiny u 4 chorych spośród 7 niewrażliwych na leczenie imipraminą bądź dezypraminą. O dużej skuteczności rezerpiny podawanej łącznie z TLPD donosili również inni autorzy: Haskovetz i Risanek (cyt. za 3), Hopkinson i wsp. (20), Forsman i wsp. (11), którzy opisywali bardzo szybką poprawę bądź całkowite ustąpienie depresji w okresie 24 – 48 godzin od podania rezerpiny. Forsman i wsp. (11) obserwowali chorą, u której stosowano rezerpinę z bardzo dobrym efektem w 15 kolejnych fazach depresyjnych.

Technika leczenia: do leku trójpierścieniowego (imipramina, amitryptylina, trimeprimina) stosowanego w dawce dziennej 150 – 300 mg należy dołączyć rezerpinę podawaną domięśniowo 5 – 10 mg dziennie w dwóch podzielonych dawkach przez 2 kolejne dni, pod kontrolą tętna i ciśnienia tętniczego krwi. Przy takim postępo-

waniu nie obserwowano poważnych objawów ubocznych, które uniemożliwiłyby prowadzenie kuracji; często zaś pojawiają się: wysychanie śluzówek nosa, zaczerwienienie twarzy, przejściowa wysypka odropodobna i niewielkie pobudzenie psychoruchowe.

U podłoża mechanizmu działania łącznego stosowania rezerpiny z TLPD ma leżeć uwalnianie przez rezerpinę noradrenalin z głębokich magazynów presynaptycznych do szczeliny synaptycznej i tym samym wzmożenie przewodnictwa noradrenergicznego (3).

Wyniki niektórych prac (np. Carney i wsp. cyt. za 11), Price i wsp. (42) nie potwierdzają skuteczności tego postępowania; ci ostatni autorzy obserwowali nawet nasilone objawy uboczne, takie jak podniecenie, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, bezsenność, zmiany fazy depresyjnej w maniakalną.

Deprywacja snu

Nolen i wsp. (34) uzyskali efekt przeciwdepresyjny jedynie u jednego spośród 24 chorych z depresją lekooporną, gdy metoda ta była stosowana jako jedyny sposób leczenia. Autorzy na podstawie obserwacji własnych, jak i wyników prac innych, sądzą, że w przypadkach depresji lekoopornych deprywacja snu jest skuteczna jedynie w połączeniu z TLPD (34, 48, 49, 56), a zwłaszcza gdy leki dawane są we wlewie dożylnym (23). Deprywację snu stosuje się dwa razy w tygodniu.

Próbowano też (Vogel i wsp. /55/) deprywacji stadium REM snu w okresie 3 – 6 tygodni, uzyskując zachęcające wyniki.

Karbamazepina i TLPD

Połączenie to również jest wykorzystywane w leczeniu depresji, w których zawodzą leki przeciwdepresyjne (48, 49, 56). W świetle analizy przeprowadzonej przez Angsta (cyt. za 49) połączenie to wzmacnia efekt przeciwdepresyjny u blisko połowy leczonych.

Elektrowstrząsy

Liczne dane z literatury (12, 34, 46, 49, 56) wskazują, że najskuteczniejszą metodą postępo-

wania w depresjach lekoopornych, kiedy zawadzą TLPD, są elektrowstrząsy. Ocenia się, że u 60 – 80% chorych uzyskać można istotną poprawę stanu psychicznego. Zabiegi wykonuje się 3 razy w tygodniu.

W piśmiennictwie można też spotkać szereg prac, najczęściej o charakterze przyczynkarskim, doniesień kazuistycznych, których autorzy przedstawiają niekonwencjonalne, czasem osobliwe metody postępowania w przypadkach depresji lekoopornych. Ich poglądy prezentujemy poniżej.

Kojarzenie TLPD z hormonami tarczycy

Podjęmowano próby kojarzenia leków trójprścieniowych z trójiodotyroniną (15, 21, 56) oraz z TSH i TRH (3). Okazało się, że przydatna tu może być jedynie trójiodotyronina (T3), zaś stosowania TSH lub TRH nie zaleca się z powodu trudności kontrolowania leczenia i długiego działania tych preparatów. Większość prac dotyczących skuteczności takiego postępowania opublikowano w latach 70-tych (3). Zalecano wówczas dołączenie do 100 – 150 mg imipraminy bądź amitryptyliny 25 – 50 mcg trójiodotyroniny dziennie i kontynuowanie tego leczenia przez 2 – 3 tygodnie. Goodwin i wsp. (15) opisali wystąpienie znaczącej poprawy stanu psychicznego w ciągu 1 – 3 dni u 9 spośród 12 leczonych. Nie obserwowano bardziej nasilonych objawów niepożądanych, nie stwierdzono też aby trójiodotyronina wpływała na poziom TLPD we krwi (13). Jednocześnie podkreśla się, że interpretacja wyników uzyskiwanych w trakcie takiej terapii jest trudna z powodu braku badań kontrolowanych. Należy jednocześnie zaznaczyć, że wyniki badań skuteczności kojarzenia trójiodotyroniny z TLPD w terapii depresji lekoopornych są sprzeczne. Zdaniem niektórych autorów połączenie to może być skuteczne jedynie u chorych, u których występuje subkliniczna niedoczynność tarczycy (56).

Mechanizm działania trójiodotyroniny nie jest jasny. Ananth i Ruskin (3) przedstawili koncepcję, że polega on na zwiększeniu aktywności cyklazy adenylowej o.u.n., co wiąże się ze wzrostem wrażliwości receptorów noradrenergicznych i dopaminergicznych mózgu.

Tryptofan i 5-hydroksytryptofan (5-HTP) w połączeniu z TLPD

Jako jedna z metod leczenia depresji lekoopornych jest przytaczana w pracach Wagera i wsp. (56), Kielholza (24, 25), Nolena i wsp. (34). Przedstawiono w nich sprzeczne wyniki badań, mało zachęcające do praktycznego stosowania w klinice. Ze względu na mało selektywne działanie tryptofanu – obecnie stosowany bywa 5-hydroksytryptofan (5-HTP). Kielholz (23) poleca stosowanie 200 – 300 mg 5-HTP z lekiem trójprścieniowym podawanym dożylnie. Wyniki takiego leczenia trudne są do oceny i wymagają weryfikacji. Lepsze wyniki uzyskano łącząc prekursor serotoniny z inhibitorami MAO. Ananth i wsp. (3) opisali istotną poprawę stanu psychicznego po 2 -3 dniach stosowania 30 mg tranylcyprominy i 7 – 15 g l-tryptofanu dziennie. O podobnych efektach donosili też inni autorzy (16). Halle (16) u 7 chorych z depresją lekooporną uzyskał bardzo dobre wyniki po zastosowaniu chlorimipraminy, l-tryptofanu i litu. Również Barker (5) opisał 13 udanych kuracji fenelzyną, l-tryptofanem i litem, ale w następnej publikacji podał opis chorego, u którego wystąpiły bardzo poważne powikłania kardiologiczne. Również Wager i wsp. (56) zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia poważnych objawów toksycznych przy stosowaniu tego skojarzenia.

Estrogeny i TLPD

Ananth i Ruskin (3) przytaczają wyniki obserwacji świadczących o tym, iż dodanie estrogenów u kobiet w okresie klimakterium przynosi dobre rezultaty. Zohar i wsp. (53, 57) wśród 11 kobiet leczonych imipraminą i premarinem (zespół zestryfikowanych naturalnych estrogenów) jedynie u 2 osób zaobserwowali istotną poprawę, u jednej wystąpiła mania. Autorzy zwracają uwagę na toksyczne działanie takiego połączenia (mastopatia, krwawienie z dróg rodnych), a także przytaczają spostrzeżenia Oppenheima o możliwości pojawienia się szybkozmiennego przebiegu choroby (rapid cycling, ang.).

Hipotetyczny mechanizm działania estrogenów polegać ma na normalizacji aktywności

MAO i zwiększeniu metabolizmu noradrenaliny.

Kojarzenie TLPD z lekami psychostymulującymi

Do takiej kuracji złożonej używano amfetaminy bądź metylofenidat (3, 9, 31, 56). Wager i wsp. (56) proponuje następujące postępowanie u chorych nie reagujących na TLPD: do kuracji TLPD dodać 5 mg amfetaminy dziennie; przez następne 7 dni zwiększać stopniowo dawkę do 20 mg dziennie. Brak efektu po 2 tygodniach stosowania jest wskazaniem do przerwania podawania amfetaminy; natomiast w przypadku wystąpienia poprawy amfetaminę należy podawać przez dalsze 4 – 6 tygodni, a następnie stopniowo odstawiać. Inni autorzy (3, 9) stosowali metylofenidat dwa razy 10 mg dziennie przez 10 – 21 dni. Meyers (31) w 1978 r. opublikował pracę o ustąpieniu w ciągu tygodnia depresji (dotychczas lekoopornej) u chorego, któremu podano imipraminę, węglan litu oraz 19 mg metylofenidatu. Należy podkreślić, że badania te dotyczą niewielkich grup chorych. Autorzy przytoczonych prac zwracają uwagę na brak zwiększenia tolerancji nawet przy dłuższym podawaniu leków psychostymulujących oraz niewystępowanie poważnych objawów ubocznych. Nie obserwowano też zmian poziomu leku przeciwdepresyjnego we krwi.

Gorączka i TLPD

W 1960 r. Lehman (cyt. za 3) opisał 26 chorych leczonych 150 mg imipraminy domięśniowo, u których sztucznie wywołano gorączkę. U 15 z tych chorych autor zaobserwował istotną poprawę stanu psychicznego w ciągu 1 – 2 dni. Zdaniem autora metoda ta przyspiesza reakcję na lek trójpierścieniowy, jednak nie znalazła naśladowców.

Kojarzenie TLPD z witaminami.

Inne metody

Zastosowanie takich połączeń wynika z założenia, że w depresji dochodzi do pierwotnego lub wtórnego niedoboru niektórych witamin. W piśmiennictwie znaleźć można doniesienia (3) o

stosowaniu kwasu foliowego w dawce 15 mg przez 2 – 3 tygodnie, pirydoksyny 50 mg u kobiet z depresją w okresie ciąży bądź w trakcie stosowania środków antykoncepcyjnych; stosowano też w tym celu witaminę B₁₂. Metody te jednak nie rozpowszechniły się, nie przedstawiono też żadnych dowodów wskazujących na skuteczność takiego postępowanie.

McGlure i Cleghorn (cyt. za 3) opisali w 1968 r. poprawę u 4 chorych z depresją po upływie 72 godzin od podania 0,75 mg deksametazonu. Chorzy ci otrzymywali równocześnie 150 mg imipraminy dziennie; deksametazon podawany był jednorazowo o godz. 24⁰⁰, a leczenie to kontynuowano przez 2 tygodnie. Podobnego skojarzenia próbowano też z inhibitorami MAO (3). Takie sposoby leczenia nie znalazły naśladowców.

W 1971 r. Vale i wsp. (cyt. za 3) opisali jako skuteczne równoczesne stosowanie TLPD i amantadyny u 40 chorych z depresją lekooporną. Również i ta metoda nie miała kontynuatorów.

Z danych z dawnego piśmiennictwa wynika też, że u chorych, u których zawiodły leki przeciwdepresyjne i EW – stosowano śpiączki insulinowe i atropinowe, niekiedy z dobrym skutkiem (34, 58).

SCHEMATY POSTĘPOWANIA W TERAPII DEPRESJI LEKOOPORNYCH

Różni autorzy przedstawiają różnorodne schematy postępowania w depresjach, w których zawodzi lek przeciwdepresyjny. Przytoczymy tu jedynie bardziej reprezentatywne. Podkreślić jednocześnie należy, że żaden z nich nie jest dostatecznie sprawdzony i nie zapewnia stuprocentowego sukcesu.

Z praktyki klinicznej wiadomo, że najczęstszym sposobem postępowania w przypadkach, kiedy zawodzi pierwsza kuracja lekiem trójpierścieniowym jest zmiana leku na inny lek trójpierścieniowy.

Schopf (48) uważa, że procedura ta jest mało skuteczna i proponuje następujący sposób postępowania:

-
- 1/ zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku trójpierścieniowego,
 - 2/ podanie we wlewie dożylnym leku trójpierścieniowego po kilkudniowym stosowaniu neuroleptyku,
 - 3/ dołączenie soli litu do leku trójpierścieniowego,
 - 4/ skojarzone leczenie lekiem trójpierścieniowym i inhibitorem MAO,
 - 5/ inne metody skojarzonego leczenia lekiem trójpierścieniowym:
 - a/ z neuroleptykiem
 - b/ karbamazepiną
 - c/ trójiodotyroniną
 - d/ deprywacją snu
 - e/ rezerpiną.
-

W 1989 r. Nolen i wsp. (34) zaproponowali następujące zasady postępowania w leczeniu depresji lekoopornych:

-
- 1/ przeprowadzenie kuracji lekiem trójpierścieniowym przez okres 4 – 6 tygodni,
 - 2/ zmiana na inny lek trójpierścieniowy, który należy stosować jedynie przez okres 2 – 4 tygodnie,
 - 3/ dołączenie litu do stosowanego leku trójpierścieniowego (próbę tę powinna trwać 2 – 4 tygodni),
 - 4/ zastosowanie inhibitora MAO,
 - 5/ zastosowanie EW,
 - 6/ zastosowanie leczenia skojarzonego:
 - a/ TLPD + inhibitor MAO
 - b/ inhibitor MAO + węglan litu
 - c/ TLPD + neuroleptyk
 - d/ TLPD + 5-hydroksytryptofan
 - e/ TLPD + deprywacja snu
 - f/ TLPD + trójiodotyronina.
-

Z badań Nolena i wsp. (36) wynika, że alternatywne stosowanie po nieskutecznej kuracji lekiem trójpierścieniowym leku o budowie 4-pierścieniowej bądź inhibitora selektywnego wychwyty serotoniny (np. fluwoksaminy) jest mało efektywne. Zdaniem autorów u chorych z rozpoznaniem depresji psychotycznej drugą kuracją powinno być zawsze skojarzone leczenie lekiem trójpierścieniowym i neuroleptykiem. Kielholz (23, 24, 25) proponuje następujące działania terapeutyczne:

-
- 1/ podanie TLPD we wlewie dożylnym,
 - 2/ podawanie we wlewie dożylnym dwóch leków o różnej budowie chemicznej (chlorimipraminy i maprotyliny),
 - 3/ przed dożylnym podaniem leku (leków) stosowanie przez 5 dni neuroleptyku (chloroprotyksen), także w skojarzeniu z 5-hydroksytryptofanem,
 - 4/ poprzeczenie infuzji deprywacją snu,
 - 5/ dożylne podanie TLPD w skojarzeniu z doustnym podaniem inhibitora MAO,
 - 6/ elektrowstrząsy.
-

Schou, Paykel oraz Klein i wsp. (cyt. za 34) uważają za najbardziej skuteczną następującą kolejność leczenia:

-
- 1/ TLPD,
 - 2/ elektrowstrząsy,
 - 3/ inhibitory MAO
-

Helmchen i Akiskal (cyt. za 34) proponują następującą sekwencję stosowanych kuracji:

-
- 1/ TLPD,
 - 2/ lek przeciwdepresyjny o innej budowie,
 - 3/ inhibitor MAO,
 - 4/ elektrowstrząsy.
-

Coven (cyt. za 34) uważa, że skojarzenie TLPD z węglanem litu jest tak skuteczne, że powinno poprzedzać wszystkie inne próby leczenia depresji lekoopornych.

De Francisco (12) przedkłada następujący schemat postępowania:

-
- 1/ TLPD,
 - 2/ elektrowstrząsy,
 - 3/ TLPD + deprywacja snu,
 - 4/ TLPD + inhibitor MAO,
 - 5/ inne sposoby, takie jak: znaczne zwiększenie dawki leku trójpierścieniowego, dodanie do TLPD rezerpiny lub trójiodotyroniny.
-

WNIOSKI

Z przeglądu piśmiennictwa wynika jednoznacznie, że leczenie depresji zaczynać należy od konwencjonalnego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego podawanego w dawkach 200 – 300 mg przez minimum 4 tygodnie, a optymalnie 6 tygodni. Mimo wprowadzenia do leczenia endogennych zespołów depresyjnych wielu nowych leków wciąż około 30% chorych nie reaguje na farmakoterapię. Do częstszych przyczyn braku skuteczności farmakoterapii depresji (rzekoma lekooporność) należy nieprawidłowe postępowanie lecznicze, zwłaszcza zbyt krótki okres stosowania leku i zbyt mała dawka leku.

W przypadku nieskuteczności dwóch prawidłowo przeprowadzonych kuracji przeciwdepresyjnych najczęściej zaleca się zastosowanie takich metod jak dołączenie węglańca litu, deprywacji snu, bądź zastosowanie elektrowstrząsów. Przydatność leków przeciwdepresyjnych nowych generacji, w tym inhibitorów wychwytu serotoniny w takich stanach nie jest jasna; w świetle piśmiennictwa – u części chorych można uzyskać poprawę stanu klinicznego. Przy niepowodzeniu tych metod w dalszym etapie niektórzy autorzy stosują leczenie skojarzone: lek trójpierścieniowy przeciwdepresyjny oraz inhibitor MAO, jednak bezpieczeństwo takiego postępowania nie jest w pełni poznane.

PIŚMIENNICTWO

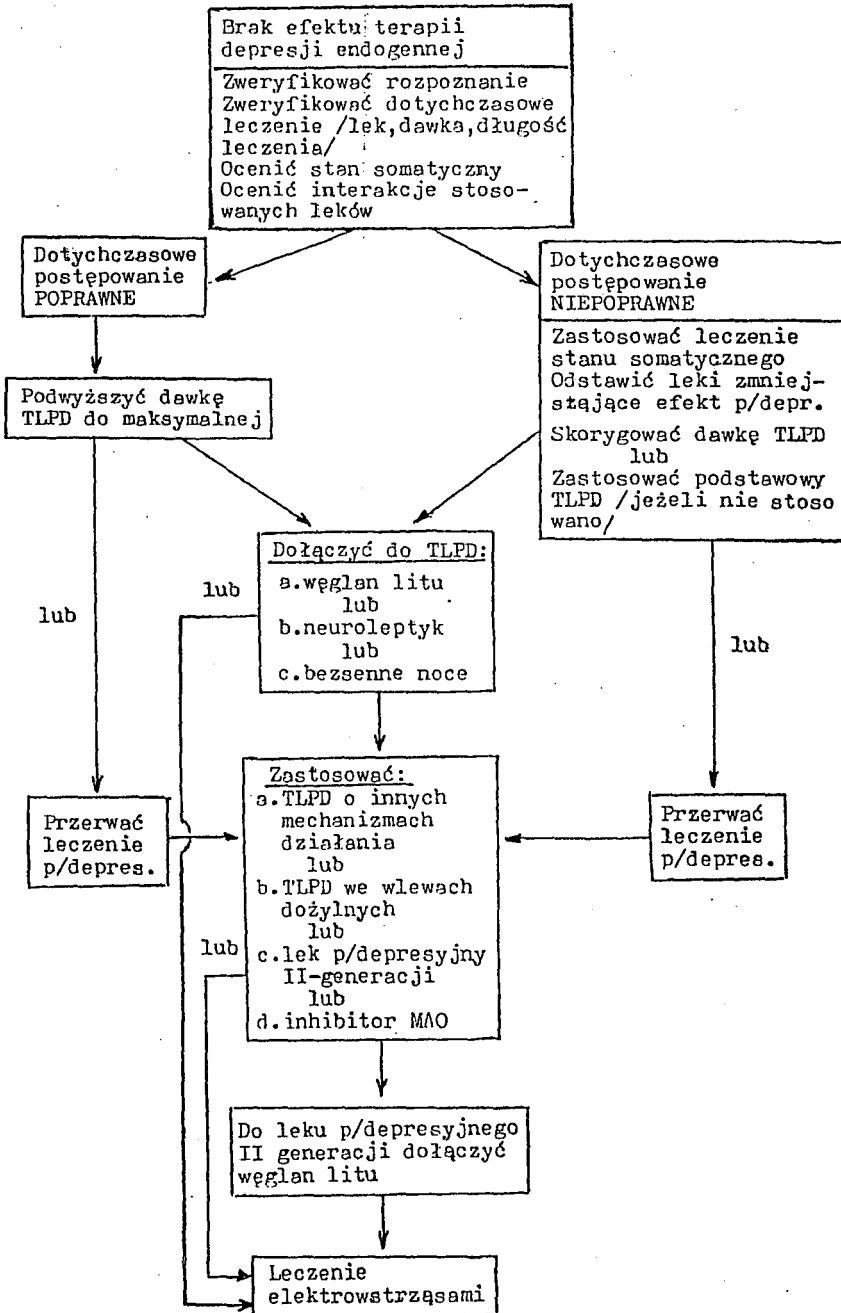
1. Akiskal H.S., Haykal R.F., Downs J.M.: *Excerpta Medica* for Hoechst, 1989, 7, 1-3.
2. Ajszenowa I.O.: W (red. Wovin P.J.) *Terapeutičeskaja rezistentnost pro szizofrenii i afektiwnych psichozach*, Leningrad, 1975, 75-88.
3. Ananth J., Ruskin R.: W (red. Klein D.F., Gittelman-Klein R.) *Progress in psychiatric drug treatment*, Brunner, Mazel, Publishers, Now York, 1976, t. 2, 101-112.
4. Balon R.: *Clin Neuropharmacol.*, 1989, 12, 195-214.
5. Barker W.A., Eccleston D.: *Br. J. Psychiatry*, 1984, 144, 317-319.
6. Beręszewicz M., Bogdanowicz E., Kalinowski A., Parowski T.: *Psychiatr. Pol.*, 1988, 88, 46-53.
7. Bogdanowicz E., Kalinowski A., Święcicki Ł.: *Psychiatr. Pol.*, 1991, 25, 19-24.
8. Charney D.S., Price L.H., Heninger F.R.: *Arch. Gen. Psychiatry*, 1986, 43, 1155-1161.
9. Drimmer E.J., Gitlin M.J., Gwirstman H.F.: *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 241-242.
10. Fein S., Paz Y., Rao N., La Grassa J.: *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 249-250.
11. Forsman A., Dahlstrom A., Wahlstrom J., Wendestam Ch., Akesson H.O.: *Current Ther. Res.*, 1983, 34, 991-998.
12. de Francisco C.P.: *Int. Pharmacopsychiatr.*, 1979, 14, 71-78.
13. Garbutt J., Malekpour B., Brunswick D., Jonnalagadda M.R., Jolliff L., Podolak R., Wilson J., Prange A.: *Am. J. Psychiatry*, 1979, 136, 980-982.
14. Goethe J.W., Szarek B.L., Cook W.L.: *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1988, 176, 465-470.
15. Goodwin F., Prange A.J., Post R.M., Muscetolla G., Lipton M.A.: *A. J. Psychiatry*, 1988, 139, 34-38.
16. Halle A.S., Procter A.W., Bridges P.K.: *Br. J. Psychiatry*, 1987, 151, 213-217.
17. Hardy P.: *l'Encephale*, 1986, 12, 191-197.
18. Harrison W., Stewart J.W., Mc Grath P.J., Tricamo E., Quitkin F.M.: *Psychopharmacol. Bull.*, 1988, 24, 9-13.
19. Heimann H.: *Pharmacopsychiatr.*, 1974, 7, 139-144.
20. Hopkinson G., Kenny F.: *Psychiatry Clin.*, 1975, 8, 109-114.
21. Joffe R.: *Am. J. Psychiatr.*, 1988, 145, 1317-1318.
22. Keller M.B.: *Psychopharmacol. Bull.*, 1988, 24, 75-80.
23. Kielholz P.: *Psychopathology*, 1986, suppl. 2, 194-200.
24. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M.: *Int. Pharmacopsychiatr.*, 1979, 14, 94-100.
25. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M., Adams C.: *Schweiz. Medizinische Wochenschrift*, 1982, 112, 1090-1095.
26. Kocsis J.H., Frances A., Mann J., Sweeney J., Voss C., Mason B., Brown R.P.: *Psychopharmacology Bull.*, 1985, 21, 698-700.
27. Kraines S.H.: *Dis. Nerv. Syst.*, 1967, 28, 577-584.
28. Kupfer D.J., Frank E.: *Am. J. Psychiatry*, 1987, 144, 86-88.
29. Laage T.A.: *Medical Clinics of North America*, 1988, 72, 897-909.
30. Leonard B.E.: *Br. J. Psychiatry*, 1988, 152, 453-459.
31. Meyers B.: *Am. J. Psychiatry*, 1978, 135, 1420-1421.
32. de Montigny C., Elie R., Caille G.: *Am. J. Psychiatry*, 1985, 142, 220-223.
33. Moller H.J., Kissling W., Herberger B., Binz U., Wendt G., Spahn H.: *Pharmacopsychiatr.*, 1986, 19, 362-364.
34. Nolen W.A., Haffmans J.: *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1989, 4, 217-228.
35. Nolen W.A., van de Putte J.J., Dijken W.A., Kamp J.S., Blansjaar B.A., Kramer H.J., Haffmans J.: *Acta Psychiatr. Scand.*, 1988, 78, 676-683.
36. Nolen W.A., van de Putte J.J., Dijken W.A., Kamps J.S., Blansjaar B.A., Kramer H.J., Haffmans J.: *Acta Psychiatr. Scand.*, 1988, 78, 678-688.
37. Olivier R.: *l'Encephale*, 1986, 12, 197-207.
38. Petit M., Dollfus S.: *l'Encephale*, 1986, 12, 207-217.
39. Poirier M.F., Benkelfat C.: *l'Encephale*, 1986, 12, 225-230.
40. Pope H.G., Mc Elroy S.L., Nixon R.A.: *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 1292-1294.
41. van Praag H.M.: *Psychother. Psychosom.*, 1974, 23, 169-178.
42. Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R.: *Psychopharmacology*, 1987, 92, 431-437.

43. Prien R.F., Kupfer D.J.: Am. J. Psychiatry, 1986, 143, 18-23.
44. Pużyński S.: Depresje, PZWL, Warszawa 1988.
45. Pużyński S., Kalinowski A., Bidzińska W., Beręsewicz M.: Psychiatr. Pol., 1990, 24, 16-22.
46. Quitkin F.M., Rabkin J.G., Ross D., Mc Grath P.J.: Arch. Gen. Psychiatry, 1984, 41, 238-245.
47. Randel B., Vandel S.: l'Encephale, 1986, 12, 217-221.
48. Schopf J.: Pharmacopsychiatry, 1989, 22, 174-182.
49. Schopf J., Angst J., Beckmann H., Gaillard J.M., Gastpar M., Kupfer A., Spiegel R., Woggon B.: Schweiz. med. Wschr., 1984, 114, 1959-1965.
50. Schopf J., Bauman P., Lemarchand T., Rey M.: Pharmacopsychiatry, 1989, 22, 183-187.
51. Scott J.: Br. J. Psychiatry, 1988, 153, 287-297.
52. Sethna E.R.: W: (red. Klein D.F., Gittelman-Klein R.) Progress in psychiatric drug treatment. Brunner, Mazel, Publishers, t. 2, New York, 1976, 113-123.
53. Shapira B., Oppenheim G., Zohar J., Segal M., Malach D., Belmaker R.H.: Biol. Psychiatry, 1985, 20, 570-583.
54. Show D.M.: Br. J. Psychiatry, 1977, 130, 432-451.
55. Vogel G.W.: Arch. Gen. Psychiatry, 1975, 32, 749-761.
56. Wager S.G., Klein D.F.: Psychopharmacology Bull., 1988, 24, 69-74.
57. Zohar J., Shapira B., Oppenheim G., Ayd F.J., Belmaker R.H.: Psychopharmacology, 1985, 21, 705-706.
58. Gadecki W., Majewski J.: Psychiatr. Pol., 1972, 6, 451-452.

Adres: Dr Elżbieta Bogdanowicz, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa

ANEKS A.

Schemat postępowania leczniczego w depresjach endogennych niewrażliwych na leki przeciwdepresyjne (dotyczy chorych u których nie ma przeciwwskazań do stosowania TLPD)
(wg S. Pużyńskiego).



ANEKS B

Leczenie depresji za pomocą wlewów dożylnych chlorimipraminy oraz maprotyliny (instrukcja)

Do stosowania dożylnego służą preparaty specjalnie do tego celu produkowane. W użyciu są: amitryptylina, chlorimipramina, diabenzepina, maprotylina, trazodon, trymipramina.

1. *Wskazania*: endogenne zespoły depresyjne, w szczególności tzw. depresje lekooporne i nie reagujące na wcześniejsze leczenie elektro-wstrząsami.

2. *Przeciwwskazania*: takie same jak dla leków przeciwdepresyjnych o budowie trójpierścieniowej i pozostałych grup chemicznych.

3. *Przygotowanie chorego do leczenia*: badanie ekg, poziom elektrolitów w surowicy krwi, ogólne badanie internistyczne, kontrola ciśnienia tętniczego krwi i tętna.

4. *Technika leczenia*:

a/ *monoterapia*: lek podaje się w roztworze soli fizjologicznej lub 5% glukozy. Dawka początkowa wynosi 50 mg dziennie, a następnie stopniowo o 25 mg dziennie zwiększana jest do dawki 150 - 300 mg w zależności od rodzaju leku i nasilenia depresji. Do dawki 75 mg leku stosuje się 250 ml płynu infuzyjnego, dawki większe rozpuszcza się w 500 ml tych płynów; przy wystąpieniu odczynów miejscowych należy stosować większe rozcieńczenia. Wlew dożylny rozpoczyna się w godzinach porannych z szybkością 60 kropli na minutę, w

czasie trwania wlewu należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i tętno. Wariantem tej metody jest podawanie części dawki leku we wlewie dożylnym, pozostałej części - per os bądź we wstrzyknięciach domięśniowych. Kuracja obejmuje od 10 - 30 wlewów dożylnych, a po jej zakończeniu lek stosuje się per os.

b/ *leczenie skojarzone*: do tego celu stosuje się chlorimipraminę oraz maprotylinę, przy czym chlorimipraminę - w dawce odpowiednio od 25 - 75 mg w 250 ml 0.9% soli fizjologicznej, a następnie w drugim wlewie dożylnym maprotylinę w dawce 25 - 75 mg w 250 ml 0.9% soli fizjologicznej.

c/ *wlew dożylny poprzedzony premedykacją*: przez 5 - 7 dni należy stosować chloroprotyksen w inj. domięśniowych w dawce 50 mg 3 x dziennie, a następnie przez okres 10 - 20 dni podawać dożylnie chlorimipraminę i maprotylinę, zaś chloroprotyksen - w jednej dawce na noc (100 mg).

5. *Tolerancja i objawy niepożądane*: do stosunkowo częstych należą objawy miejscowe (stany zapalne żył), rzadziej wahania ciśnienia tętniczego krwi (wzrost lub spadek), osłabienie, senność. Mogą też występować reakcje pirogenne.