

Bartosz Łoza¹, Andrzej Czernikiewicz², Iwona Patejuk-Mazurek¹, Agata Roszkowska¹, Jonathan Britmann¹, Joanna Grzesiewska¹, Anna Mosiołek¹

¹Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Akademii Medycznej w Warszawie

²Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Białymstoku

Politerapia zaburzeń depresyjnych. Preferencje polskich psychiatrów

*Polytherapy of depressive disorders.
Polish psychiatrists' preferences*

Abstract

One of the most controversial issues of contemporary psychiatry is polytherapy, this is combined use of two drugs from one class or augmentation of one medicine with another from two different classes. Polytherapy, mostly in the augmentation mode, could be rationale in as many as 50% of depressive patients. However the evidence-based effectiveness of combined administration of some specific medicines is not entirely proven. The popularity of polytherapy in unipolar affective disorders is based mostly on two facts: monotherapy is not as effective as needed and it is much easier to augment one drug with another than to switch medicines completely.

During the seminar, which consisted of lectures, panel debates and workshop voting, 73 psychiatrists and 27 residents in psychiatry expressed their preferences regarding the polytherapy of unipolar depressive episodes. According to the participants, the most preferred medicine for augmentation is olanzapine. Olanzapine is also considered to be the most balanced drug in polytherapy of depressive episodes (it offers the best clinical profits/adverse effects ratio). Augmentations with mood stabilizers — lithium, valproate, lamotrigine and another atypical antipsychotic — quetiapine are also considered to be highly effective. In some cases bupropion and thyroid hormones should be administered. Stimulants, sexual hormones and herbs are the worst choice in polytherapy of depressive episodes. Paradoxically, electroconvulsive therapy is regarded as one of the most reliable, however not recommended methods. Participants would rather take advantage of augmentation than combined treatment in depressive episodes. They prefer to combine antidepressants from two main biochemical classes, i.e. serotonergic and noradrenergic or they simply use venlafaxine instead.

key words: polytherapy, polypharmacy, treatment-resistant depression, treatment algorithms, treatment consensus, treatment guidelines, treatment preferences

Wstęp

Politerapia, czyli stosowanie dwóch lub więcej leków w przebiegu jednego zaburzenia psychicznego, jest praktyką powszechną i pozostającą w dysproporcji do typowego zalecenia monoterapii. Każda złożona forma leczenia zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nakłada na psychiatrę obowiązek oceny,

czy korzyści kliniczne przeważają nad wzrostem ryzyka wystąpienia tych działań. Tymczasem badania farmakologiczne z reguły przebiegają pod postacią monoterapii. Niedobór ścisłych danych badawczych jest na pewno obciążający dla politerapii, ale nie powinien z kolei powstrzymać lekarza przed racjonalnym postępowaniem. W centrum tych nadziei i kontrowersji pozostaje politerapia nawrotowych zaburzeń depresyjnych. Popularność złożonych metod leczenia zaburzeń depresyjnych wynika z wielu równocześnie działających przesłanek:

1. Monoterapia zaburzeń depresyjnych ma ograniczoną skuteczność.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii AM
Szpital Tworowski
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
e-mail: bartosz.7757627@pharmanet.com.pl
tel.: (0 22) 758 60 05, faks: (0 22) 758 75 50

2. Politerapia oferuje odmienną jakość farmakologiczną i kliniczną, a w związku z tym nie powinna być konfrontowana z monoterapią, na przykład jako metoda ostatniej szansy.
3. Politerapia jest skutkiem źle zdefiniowanego zespołu depresyjnego, którego składniki nie mogą być leczone tylko jednym środkiem farmakologicznym.
4. Politerapia jest odpowiedzią na powszechnie spotykaną współchorobowość zaburzeń (np. współistnienie zaburzeń lękowych z depresją).
5. Politerapia jest zindywidualizowaną formą leczenia — odpowiedzią na złożone potrzeby pacjenta (np. wymagającego dodatkowego podawania leków nasennych lub przeciwpsychotycznych).
6. Politerapia w postaci uzupełnienia dotychczas stosowanego środka jest prostsza do przeprowadzenia niż całkowita wymiana leków.
7. Politerapia obejmuje skuteczne metody leczenia, które jednak, tylko ze względów formalnych (np. ekonomicznych), nie zostały w większości poddane odpowiednim (przede wszystkim odpowiednio liczebnym) próbom badawczym.
8. Politerapia jest wzmacniana przez zjawiska psychologiczne, na przykład przez poczucie bezsilności u lekarza i/lub przez antycypowany efekt placebo.

Wśród powyższych przesłanek najważniejsza jest zbyt mała liczba przypadków zadowalającej poprawy klinicznej w trakcie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi [1, 2]. W tej sytuacji lekarz zostaje zmuszony do przyjęcia strategii modyfikującej farmakoterapię. Może ona być spójna z któryś z znanych algorytmów, lokalnych przyzwyczajzeń lub może być wyrazem osobistych doświadczeń. Chociaż leczenie skojarzone jest zalecane najczęściej po dwóch nieudanych monoterapiach, bywa, że jest wprowadzane bezpośrednio po pierwszym leku — czy raczej jako uzupełnienie dotychczasowej kuracji [3], a nawet staje się terapią początkową [4].

Podstawowy zarzut wobec politerapii to fakt, że stosowanie kilku leków może zmieniać parametry biochemiczne (np. próby wątrobowe lub stężenie metabolitów) i fizjologiczne (np. EKG lub diurezę) bardziej niż czynią to te same leki podawane osobno [5–7]. Dla wszystkich klinicystów istotne jest, że zjawisko to może pozostawać nieme objawowo, a odległe jego skutki — niejasne.

Ogólny niedobór danych badawczych na temat politerapii rzutuje na system klasyfikacji i nazewnictwa. Leczenie złożone (politerapia) może być określane jako:

- **augmentacja** — podawanie leków z różnych klas, na przykład leku przeciwdepresyjnego i przeciwpsychotycznego, co sprawia, że pozytywnie sumują się różne efekty kliniczne;

- **kojarzenie** — podawanie dwóch leków z tej samej klasy, których mechanizm działania jest zróżnicowany; typowe są połączenia leków przeciwdepresyjnych serotoninergetycznych i noradrenergetycznych.

Podziały te są tylko pozornie logiczne, w istocie — najzupełniej teoretyczne.

Od lat 70. XX wieku wzrasta liczba leków stosowanych równocześnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. Obecnie, w chwili wypisania ze szpitala, już około połowa z nich przyjmuje trzy leki lub więcej [8]. Jednak, w przeciwieństwie do politerapii schizofrenii, w której częste są kombinacje neuroleptyków [5, 9], politerapia depresji to przede wszystkim domena augmentacji leków przeciwdepresyjnych środkami z innych klas. Badania, takie jak *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*, potwierdzają, że augmentacja leków nie jest wyjątkiem, lecz użytecznym standardem [3].

Celem niniejszej pracy było określenie aktualnych preferencji polskich psychiatrów w stosowaniu politerapii, zarówno w przypadku pojedynczych epizodów depresyjnych, jak i nawrotowych zaburzeń depresyjnych.

Materiał i metody

Uczestnicy badania

W dniu 17.02.2007 roku w Zakopanem odbyło się seminarium „Politerapia zaburzeń depresyjnych: czy potrafimy uzasadnić tę postać leczenia?”. W trakcie trzygodzinnego spotkania, obejmującego wykłady, warsztat i debatę, lekarze uczestniczyli w interaktywnej ankiecie (wykorzystującej system zdalnego głosowania), której celem było określenie preferencji w odniesieniu do politerapii pojedynczych epizodów depresyjnych oraz nawrotowych zaburzeń depresyjnych. W ankiecie wzięło udział 100 lekarzy: 73 specjalistów psychiatrów i 27 stażystów. Jako główne miejsce swojej pracy uczestnicy wskazali: psychiatryczne oddziały stacjonarne — 66% (53% oddziały rejonowe + 13% kliniki), poradnie i inne formy pośrednie — 21% oraz indywidualne praktyki lekarskie — 13%. Średnia wieku lekarzy wynosiła 44 lata. W wieku do 30 lat było 9% uczestników, 31–40 lat — 28%, 41–50 lat — 28%, 51–60 lat — 24%, a powyżej 61. roku życia — 11%. Wśród respondentów przeważały kobiety (73%).

Metoda

Za pomocą systemu bezpośredniego głosowania zbadano preferencje uczestników seminarium w zakresie łączenia podstawowych klas i pojedynczych leków dostępnych w Polsce, stosowanych w klinice zaburzeń

depresyjnych — w pojedynczych epizodach i w nawrotowych zaburzeniach depresyjnych. Uwzględniono także inne biologiczne metody leczenia (takie jak fototerapia i elektryczne leczenie drgawkowe [ELD]) oraz środki ziołowe, potencjalnie użyteczne w leczeniu złożonym. Ze względu na rozmiary pracy nie analizowano łączenia z niebiologicznymi metodami terapeutycznymi (np. z psychoedukacją, psychoterapią, wsparciem psychospołecznym itd.), środkami przeciwłękowymi i nasennymi.

Zgromadzonym przedstawiono do dyskusji pięć podstawowych kwestii z zakresu politerapii zespołów depresyjnych. Wyniki głosowania — przedstawione na rycinach 1–4 — mają charakter dopełniający się, czyli łącznie reprezentują 100% preferencji dla danego leku lub dla danej metody wyrażonych przez ogół uczestników warsztatu. Nad wszystkimi kwestiami dyskutowano w ten sam sposób: omawiano pozycję danego środka w praktyce klinicznej, ustalano preferencje w głosowaniu i komentowano uzyskane wyniki.

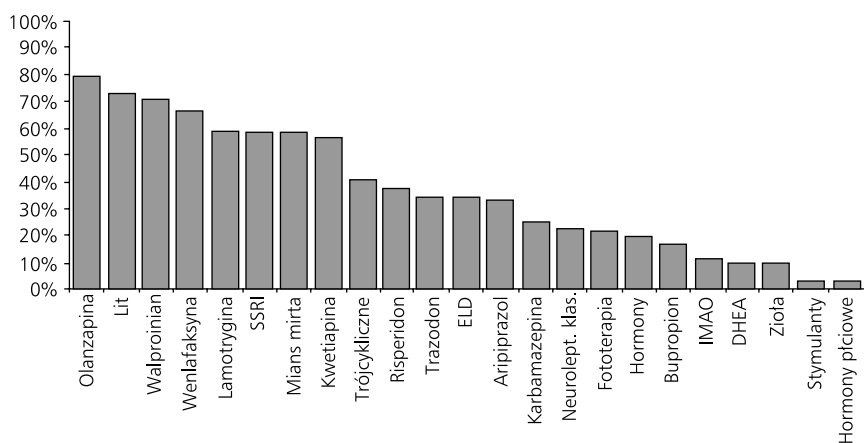
Pięć podstawowych kwestii terapeutycznych sformułowano w taki sposób, aby odzwierciedlić realne decyzje kliniczne i skonstruować praktyczne rekomendacje:

1. Leki (lub inne biologiczne metody terapii) **najczęściej rekomendowane** w politerapii zespołów depresyjnych (ryc. 1) — respondenci odwoływali się do praktyki klinicznej i wskazywali środki, które są wykorzystywane najczęściej po przeprowadzeniu monoterapii (co najmniej po jednej kuracji) i w sytuacji, kiedy monoterapia nie przyniosła zakładanej poprawy.
2. Leki (lub metody) w ramach politerapii **rekomendowane już w pierwszym rzucie** leczenia (ryc. 2) — respondenci wskazywali, których środków są skłonni użyć w terapiach złożonych bez

poprzedzającej fazy monoterapii, przy traktowaniu politerapii ekwiwalentnie do monoterapii. W tym przypadku decyzja o złożonym schemacie leczenia nie wiązała się z warunkiem jakkolwiek wyrażonej lekooporności, choć też jej nie wykluczała.

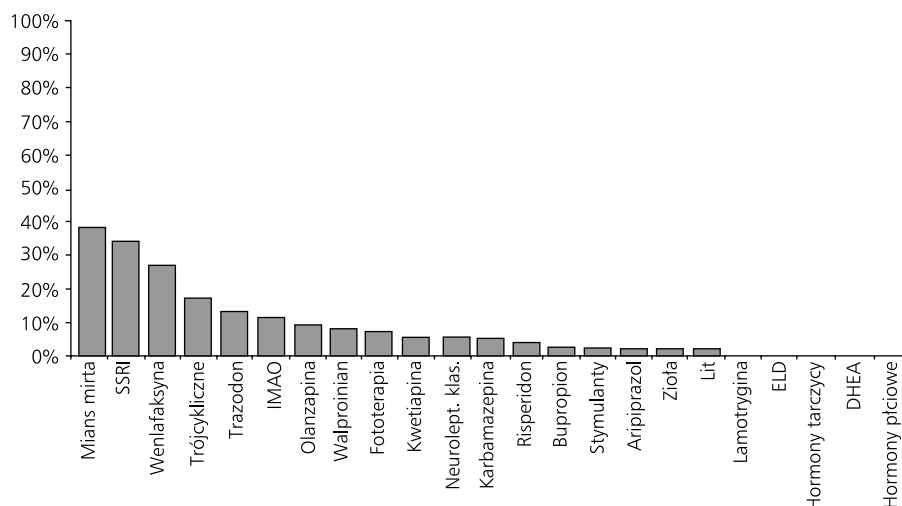
3. Leki (lub metody) **wyjątkowo rekomendowane** w politerapii (ryc. 3) — respondenci wskazywali środki, których zasadność użycia akceptują, ale ze względu na ryzyko działań niepożądanych nie rekomendują ich do powszechnego stosowania.
4. Leki (lub metody) **nierekomendowane** w politerapii (ryc. 4) — środki te oceniono negatywnie z powodu przewagi działań niepożądanych nad korzyściami klinicznymi w przypadku ich stosowania w politerapii.
5. **Generalna ocena skuteczności** leków i metod w politerapii zaburzeń depresyjnych (ryc. 5) — uczestników poproszono o rozważenie zbilansowanej efektywności — co przeważa w działaniu danego środka: korzyści terapeutyczne czy działania niepożądane? Respondenci mieli wypracować kompromisową, ale też jednoznaczną ocenę każdego środka, podobnie jak dokonują tego w realnych sytuacjach klinicznych.

Użyto 5-stopniowego narzędzia pomiaru preferencji typu skali Likerta: 1) bilans skrajnie niekorzystny dla danego środka/metody, 2) bilans umiarkowanie niekorzystny, 3) korzyści i wady środka/metody równoważą się, co powoduje zasadnicze wątpliwości w podjęciu decyzji, 4) ocena jest korzystna dla środka/metody i 5) ocena jest zdecydowanie korzystna dla środka/metody. Na rycinie 5, w celach poglądowych, zaprezentowano uproszczone oceny — po zsumowaniu poglądów skrajnych z umiarkowanymi.

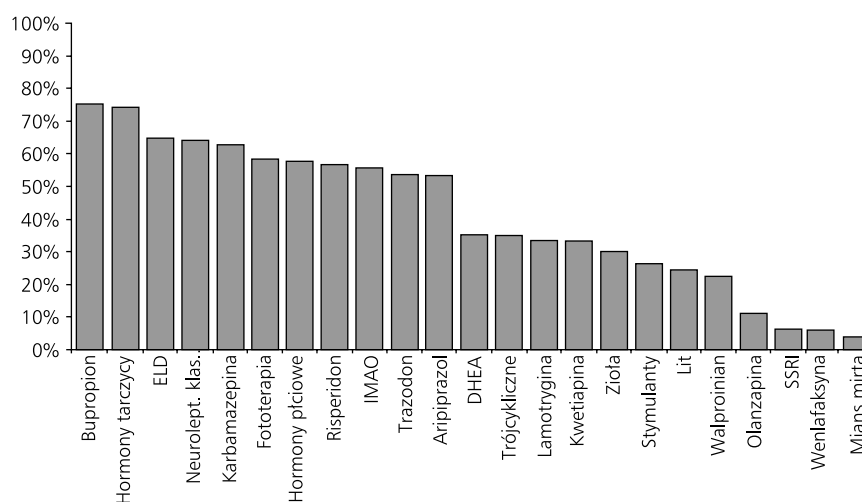


Rycina 1. Leki (lub biologiczne metody terapii) **najczęściej** rekomendowane w politerapii zespołów depresyjnych; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; mians mirta — mianseryna i mirtazapina; ELD — elektryczne leczenie drgawkowe; neurolept. klas. — neuroleptyki klasyczne; IMAO (*monoamine oxidase inhibitor*) — inhibitory monoaminooksydazy; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron

Figure 1. The most frequently recommended drugs (or biological therapeutic methods) in polytherapy of depressive syndromes



Rycina 2. Leki (lub metody) rekomendowane w ramach politerapii zespołów depresyjnych w pierwszym rzucie leczenia; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; mians mirta — mianseryna i mirtazapina; ELD — elektryczne leczenie drgawkowe; neurolept. klas. — neuroleptyki klasyczne; IMAO (*monoamine oxidase inhibitor*) — inhibitory monoaminooksydazy; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron
Figure 2. First-line drugs (or methods) recommended in polytherapy of depressive syndromes



Rycina 3. Leki (lub biologiczne metody terapii) rekomendowane w wyjątkowych przypadkach w politerapii zespołów depresyjnych; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; mians mirta — mianseryna i mirtazapina; ELD — elektryczne leczenie drgawkowe; neurolept. klas. — neuroleptyki klasyczne; IMAO (*monoamine oxidase inhibitor*) — inhibitory monoaminooksydazy; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron
Figure 3. Exceptionally use drugs (or biological therapeutic methods) in polytherapy of depressive syndromes

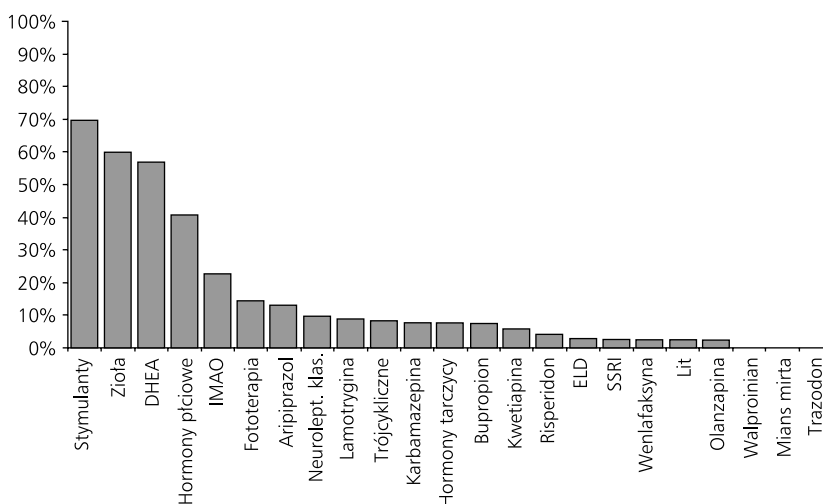
Wyniki

Rezultaty pięciu głosowań przedstawiono na kolejnych, wspomnianych już, rycinach.

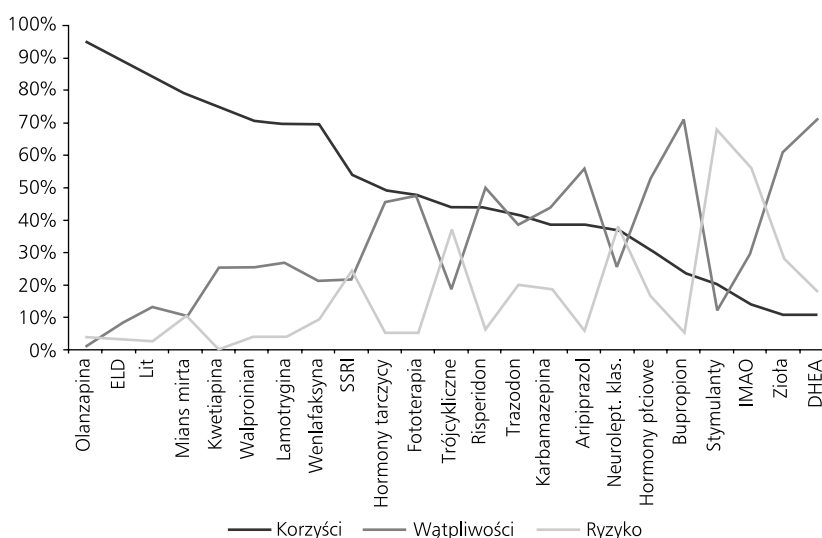
Dyskusja

Kolejne generacje amerykańskich algorytmów terapeutycznych promują leczenie zaburzeń depresyjnych z objawami psychotycznymi przez skojarzone podawanie środków przeciwdepresyjnych i przeciwpsycho-
 tycznych [10]. W ostatnich latach augmentacja tego

typu upowszechnia się także w depresji bez objawów psychotycznych [5], bez cech lekooporności [4], zarówno w zaburzeniach jednobiegunowych, jak i w zaburzeniach dwubiegunowych [11, 12]. Rekomendacje dla olanzapiny — łącznie ryciny 1 i 5 — pozostają więc wyrazem pozytywnego procesu badań i rozwoju nowych algorytmów. Wprowadzenie do lecznictwa klozapiny doprowadziło do spostrzeżenia, że lek ten, chociaż najskuteczniejszy w schizofrenii, działa jeszcze korzystniej w grupie zaburzeń schizoafektywnych.



Rycina 4. Leki (lub biologiczne metody terapii) **nierekomendowane** w ramach politerapii zespołów depresyjnych; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; mians mirta — mianseryna i mirtazapina; ELD — elektryczne leczenie drgawkowe; neurolept. klas. — neuroleptyki klasyczne; IMAO (*monoamine oxidase inhibitor*) — inhibitory monoaminooksydazy; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron
Figure 4. Not recommended drugs (or biological therapeutic methods) in polytherapy of depressive syndromes



Rycina 5. Generalna ocena skuteczności leków (i metod biologicznych) stosowanych w politerapii zaburzeń depresyjnych: środki z przewagą korzyści klinicznych nad działaniami niepożądanymi; środki, w przypadku których korzyści kliniczne są równoważone przez działania niepożądane; środki, w przypadku których działania niepożądane przeważają nad korzyściami klinicznymi; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; mians mirta — mianseryna i mirtazapina; ELD — elektryczne leczenie drgawkowe; neurolept. klas. — neuroleptyki klasyczne; IMAO (*monoamine oxidase inhibitor*) — inhibitory monoaminooksydazy; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron

Figure 5. General efficacy evaluation of drugs (and biological methods) used in polytherapy of depressive disorders: drugs with the best clinical profits/adverse effects ratio; drugs with balanced profits/adverse effects ratio; drugs with small profits/adverse effects ratio

Otworzyło to drogę do zastosowań w zaburzeniach maniакаlnych oraz ostrożniej — w zaburzeniach depresyjnych. Jednak dopiero powszechne zastosowanie neuroleptyków nowej generacji, pozbawionych praktycznie ryzyka wywołania agranulocytozy i napadów drgawkowych, spowodowało śmielsze próby

wykorzystania tej klasy leków w klinice zaburzeń emocji. Od 2000 roku, kiedy olanzapina uzyskała, jako pierwsza, amerykańską rejestrację w terapii manii, neuroleptyki atypowe rejestrowane są systematycznie w kolejnych wskazaniach afektywnych. Współcześnie dwa leki przeciwpsychotyczne, olanzapina i kwetiapi-

na, oba zbliżone budową do dibenzodiazepinowej struktury klozapiny, posiadają pełny zakres rejestracji w trzech podstawowych wskazaniach zaburzeń dwubiegunowych, czyli w fazie maniakalnej, depresyjnej oraz w celu podtrzymania remisji. Są to rejestracje samodzielne lub w połączeniu ze środkami normotymicznymi. Połączenia takie jak olanzapina + fluoksetyna prowadzą do uruchomienia efektów dopaminergicznych w okolicach przedczołowych. Można je stosować w przypadkach depresji dwubiegunowej, depresji lekoopornej, krótkiej, nawracającej depresji, zaburzeń z szybką zmianą fazy, depresji psychotycznej i w terapii złożonych wymiarów osobowości pogranicznej [11–13].

Rekomendacja dla politerapii już w pierwszym rzucie lekami z dwóch klas — SSRI i mianseryną lub mirtazapiną, jak przedstawiono na rycinie 2 — to zapewne wyraz popularności kombinacji mechanizmów serotonergicznego i noradrenergicznego [14, 15]. Potwierdza to również wysoka rekomendacja wenlafaksyny, działającej przez taki właśnie mechanizm. Jednak politerapię już w pierwszym rzucie preferowała zdecydowana mniejszość uczestników warsztatu. Popularność złożonego leczenia nie jest więc wynikiem jakiegoś początkowego chaosu poznawczego wśród zdesperowanych klinicystów, lecz narasta proporcjonalnie do trudności w osiągnięciu zamierzonych celów leczenia.

Ponad 50% głosujących (na ryc. 3) wskazało aż 11 leków i metod jako grupę środków przydatnych w sytuacjach wyjątkowych w politerapii zaburzeń depresyjnych. Każda z tych 11 rekomendacji wynikała zapewne z innych przesłanek i niesie odmienne konsekwencje. W przypadku ELD oznacza to dalszą, nieuchronną regresję stosowania tej metody. Bardzo wysoka ocena metody (ryc. 5) zderza się w tym względzie z niewiarą lekarzy w jej upowszechnienie. Z kolei w przypadku fototerapii zademonstrowano swoiste „wotum nieufności” (ryc. 5) dotyczące jej podstawowej skuteczności. Wątpliwości objęły także risperidon i aripiprazol. Zostały one zarekomendowane do zastosowania tylko w wyjątkowych sytuacjach. W klasie neuroleptyków atypowych zdecydowanie wyższe rekomendacje otrzymały olanzapina i kwetiapina. Dane badawcze w odniesieniu do aripiprazolu są wprawdzie jeszcze ograniczone, ale wiadomo już, że w przypadku zaburzeń dwubiegunowych lek nie jest w stanie zapobiec nawrotom epizodów depresyjnych [16].

Jeszcze na przełomie lat 50. i 60. XX wieku reklamy w *American Journal of Psychiatry* zachęcały do terapii depresji lekoopornej za pomocą stymulantów, a nawet — co może dziś wywoływać zgrozę — zachęca-

no, by w tym wskazaniu podawać stymulanty standardowo z barbituranami. Uczestnicy opisywanych warsztatów w podsumowaniu doniesień o poważnych działaniach niepożądanych umieścili stymulanty na czele listy środków niepożądanych w politerapii zaburzeń depresyjnych (ryc. 4). Jednak warto pamiętać, że grupa ta to dziś nie tylko środki amfetaminopodobne; zalicza się do nich także modafinil. Lek ten nie powoduje zależności i, chociaż nie posiada rejestracji w terapii depresji, to jednak jest w niej stosowany [17]. Czołowe pozycje na rycinie 4 zajęły ponadto hormonalne terapie zastępcze (najwyraźniej regres w ich stosowaniu pogłębia się) oraz środki ziołowe, co zapewne jest wyrazem braku badań potwierdzających ich skuteczność).

Przy interpretacji ryciny 5 należy jeszcze raz wskazać, że rekomendacje środków uznanych za optymalne, bilansowały korzyści kliniczne i potencjalne ryzyko. Dobrym przykładem takiego procesu decyzyjnego jest lit, środek obciążony bodaj najdłuższą listą poważnych zastrzeżeń, ale równocześnie praktycznie niezastąpiony w augmentacji. Preferencje uczestników na rycinie 5 z reguły znajdują potwierdzenie w danych badawczych. Na przykład skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego przy augmentacji litem może wzrosnąć ponad 3-krotnie [18]. Podobnie, wysoka projekcja niepewności wobec hormonów tarczycy (ryc. 5) potwierdza się w nieprzekonujących wynikach badań klinicznych [19]. W wielkich klasyfikacjach, takich jak *International Classification of Diseases. Tenth Revision* (ICD-10) [20] i *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition* (DSM-IV) [21], zakłada się dość idealistycznie, że każdy pacjent cierpiący na depresję powinien spełnić kryteria tej samej definicji syndromologicznej. Po potwierdzeniu odpowiednich kryteriów, dokonaniu wyboru z „bogactwa” kilkudziesięciu zarejestrowanych leków przeciwdepresyjnych i przeprowadzeniu monoterapii powinno się uzyskać pożądany rezultat. Politerapia ograniczałaby się do najcięższej choroby, którzy nie zareagowali na typowe leczenie. Jednak ta spekulatywna logika zawodzi w swojej najważniejszej części — w warunkach monoterapii poprawę osiąga tylko połowa pacjentów, a funkcjonalną remisję — mniejszość [1, 2, 3, 5]. Popularność politerapii nie jest więc wyrazem arbitralności, ale wynika z realistycznego podejścia psychiatrów.

Wnioski

1. Jedynie w około 1/3 przypadków decyzja o politerapii zaburzeń depresyjnych już w pierwszym rzucie jest równie prawdopodobna, jak decyzja o monoterapii.

2. Środkiem najczęściej rekomendowanym do augmentacji w terapii zaburzeń depresyjnych jest olanzapina. Wysokie preferencje (ponad 50% uczestników) uzyskały ponadto: lit, walproinian, wenlafaksyna, lamotrygina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), mianseryna, mirtazapina i kwetiapina.
3. Środkiem rekomendowanym jako najskuteczniejszy w augmentacji (o najwyższym stosunku korzyści klinicznych do działań niepożądanych) jest olanzapina. Wysokie preferencje (ponad 50% uczestników) uzyskały ponadto: ELD, lit, mianseryna, mirtazapina, kwetiapina, walproinian, lamotrygina, wenlafaksyna i SSRI.
4. Wyjątkowo, jak zdecydowało ponad 50% uczestników, do augmentacji terapii zaburzeń depresyjnych rekomendowane są: bupropion, hormony tarczycy, ELD, neuroleptyki klasyczne, karbamazepina, fototerapia, hormony płciowe, risperidon, inhibitory monoaminoooksydazy, trazodon i aripiprazol.
5. Nierekomendowane w politerapii zaburzeń depresyjnych są: stymulanty, środki ziołowe oraz dehydroepiandrosteron.
6. Najczęściej rekomendowaną kombinacją leków przeciwdepresyjnych jest łączenie środków serotonergicznych i noradrenergicznych lub stosowanie wenlafaksyny.

Streszczenie

Jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień współczesnej psychiatrii jest politerapia. Stosuje się ją albo w formie kombinacji leków jednej klasy, albo w postaci augmentacji leków jednej klasy przez leki z innej klasy. Politerapia, głównie w formie augmentacji, może mieć racjonalne zastosowanie nawet w połowie przypadków zaburzeń depresyjnych. Jednak skuteczność równoczesnego podawania specyficznych leków jest potwierdzona w odpowiednich badaniach tylko częściowo. Popularność politerapii wynika przede wszystkim z faktu, że efektywność monoterapii zaburzeń jednobiegunowych pozostaje ograniczona oraz z tego, że łatwiej wprowadzić augmentację niż wymienić dotychczas stosowany lek.

W trakcie specjalistycznego seminarium, obejmującego wykłady, panelową debatę i warsztatowe głosowania, 73 psychiatrów i 27 lekarzy specjalizujących się w psychiatrii określiło preferencje dotyczące politerapii epizodów i nawrotowych zaburzeń depresyjnych. Uczestnicy za najlepszy wybór w augmentacji uznali olanzapinę. Olanzapina została także uznana za lek oferujący w politerapii najlepszą proporcję korzyści klinicznych do działań niepożądanych. Do środków wysoce skutecznych w augmentacji zaliczono ponadto stabilizatory nastroju, takie jak lit, walproinian i lamotryginę, a także kolejny neuroleptyk atypowy — kwetiapinę. Bupropion i hormony tarczycy uznano za użyteczne, ale tylko w niektórych przypadkach klinicznych. Stymulanty, hormony płciowe oraz preparaty ziołowe nie są rekomendowane. Paradoksalnie, elektryczne leczenie drgawkowe uznano za jedną z najbardziej rzetelnych metod leczniczych, jednak metody tej nie rekomendowano do powszechnego stosowania. W politerapii epizodów depresyjnych uczestnicy preferowali raczej augmentację niż leczenie skojarzone. Z kolei w ramach terapii skojarzonej preferowano łączenie leków przeciwdepresyjnych z dwóch głównych klas biochemicznych, czyli środków serotonergicznych z noradrenergicznymi lub, alternatywnie, zastosowanie wenlafaksyny.

słowa kluczowe: politerapia, polipragmazja, depresja lekooporna, algorytmy leczenia, terapeutyczny konsensus, zalecenia terapeutyczne, preferencje terapeutyczne

Podziękowanie

Autorzy dziękują wszystkim uczestnikom warsztatu w dniu 17.02.2007 roku w Zakopanem za nieprzeciętne zaangażowanie, bez którego praca ta nie mogłaby powstać, a zwłaszcza dr D. Kacperskiej i dr K. Buryan-Marosz.

Piśmiennictwo

1. Keks N.A., Burrows G.D., Copolov D.L. i wsp. Beyond the evidence: is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression? *Med. J. Aust.* 2007; 186: 142–144.
2. Lam R.W., Wan D.D.C., Cohen N.L., Kennedy S.H. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 685–693.
3. Thase M.E., Friedman E.S., Biggs M.M. i wsp. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 739–752.
4. Hirose S., Asheby C.R. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 733–736.
5. Papakostas G.I., Shelton R.C., Smith J., Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for

- treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 826–831.
6. Sala M., Vicentini A., Brambilla P. i wsp. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann. Gen. Psychiatry* 2005, 4: 1.
 7. Broly F., Gaedigk A., Heim M., Eichelbaum M., Morike K., Meyer U.A. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. *DNA Cell. Biol.* 1991; 10: 545–558.
 8. Frye M.A., Ketter T.A., Leverich G.S. i wsp. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 9–15.
 9. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 935–940.
 10. Andreescu C., Mulsant B.H., Peasley-Miklus C. i wsp. STOP-PD Study Group. Persisting low use of antipsychotics in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 194–200.
 11. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M. i wsp. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
 12. Shelton R.C., Williamson D.J., Coraya S.A. i wsp. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 1289–1297.
 13. Thase M. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 95–103.
 14. Ferreri M., Lavergne F., Berlin I., Payan C., Puech A.J. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001; 103: 66–72.
 15. Carpenter L., Yasmin S., Price L. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazepine. *Biol. Psychiatry* 2002; 51: 183–188.
 16. Keck P.E. Jr., Calabrese J.R., McQuade R.D. i wsp. Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psych.* 2006; 67: 626–637.
 17. Orr K., Taylor D. Psychostimulants in the treatment of depression: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2007; 21: 239–257.
 18. Bauer M., Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19: 427–434.
 19. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T., Naylor C.D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch. Gen Psychiatry* 1996; 53: 842–848.
 20. WHO, World Health Organization. International Classification of Diseases. Tenth Revision. Diagnostic Criteria for Research. ICD-10-DCR. WHO, Geneva, 1992.
 21. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington 1999.