

Marcin Siwek

Dekalog **leczenia depresji**

Poradnik lekarza praktyka



Marcin Siwek

Dekalog leczenia depresji

Poradnik lekarza praktyka

Wszelkie prawa zastrzeżone. Powielanie, przechowywanie w systemach wyszukiwania informacji i transmitowanie w jakiegokolwiek postaci za pomocą jakichkolwiek metod elektronicznych, mechanicznych, kserograficznych, rejestracyjnych i innych zabronione bez uprzedniej pisemnej zgody posiadacza praw autorskich.

Choć dołożono wszelkich starań, aby dawki leków oraz inne informacje zostały w niniejszej publikacji przedstawione jak najdokładniej, ostateczna odpowiedzialność spoczywa po stronie lekarza zapisującego dany lek. Ani wydawca, ani autorzy nie mogą zostać pociągnięci do odpowiedzialności za błędy czy jakiegokolwiek konsekwencje wynikające z opierania się na informacjach przedstawionych w niniejszej publikacji. Każdy produkt wymieniony w niniejszej publikacji powinien być stosowany zgodnie z przygotowanymi przez jego wytwórcę drukami informacyjnymi. Niniejsza publikacja nie zawiera żadnych stwierdzeń ani zaleceń faworyzujących stosowanie jakiegokolwiek leku czy związku chemicznego będącego aktualnie przedmiotem badań klinicznych.

Opinie wyrażone w niniejszej publikacji nie muszą być zgodne z opiniami wydawcy lub sponsora.

© Copyright for the Polish edition by ITEM Publishing,
Warszawa 2016

Wydanie I, 2016

Korekta: Łukasz Mackiewicz
Skład: Pracownia Register

ISBN 978-83-945472-6-4

Wydawca:
ITEM Publishing
ul. Chojnowska 17
03-583 Warszawa

Przygotowanie do druku: Autograf-Druk
Druk: Autograf-Druk

Spis treści

Wstęp	7
Cele farmakoterapii depresji	9
1. Postawienie prawidłowej, rzetelnej diagnozy	13
2. Przeprowadzenie rzetelnej diagnostyki różnicowej zaburzeń i objawów depresyjnych	15
3. Ocena ryzyka samobójstwa	19
4. Rozpoznanie i leczenie współistniejących chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych	20
5. Ocena ryzyka interakcji	25
6. Budowanie relacji terapeutycznej	31
7. Wybór optymalnej i adekwatnej metody leczenia	33
8. Monitorowanie tolerancji i objawów niepożądanych	42
9. Monitorowanie efektywności leczenia	58
10. Odpowiedni czas terapii	65

- miejsce na wstęp

Cele farmakoterapii depresji

Do najważniejszych zadań i celów farmakoterapii depresji należą:

- osiągnięcie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi na leczenie,
- uzyskanie bezobjawowej, trwałej oraz pełnej remisji,
- usuwanie objawów rezydualnych,
- zabezpieczenie przed nawrotami,
- unikanie zjawiska lekooporności,
- powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego [1–5].

Najważniejsze terminy dotyczące skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego [1–5]

Parametr/pojęcie	Definicja
POPRAWA	20- lub 30-procentowy spadek punktacji w skali HDRS/MADRS (lub innych skalach) w stosunku do pomiaru wyjściowego
ODPOWIEDŹ TERAPEUTYCZNA	Redukcja nasilenia objawów depresji o >50% (lub 50–74%), mierzonego skalą Hamiltona (HDRS), skalą Montgomery'ego-Åsberg (MADRS) lub innymi narzędziami
REMISJA	Brak objawów chorobowych lub utrzymywanie się ich w minimalnym stopniu, pozwalającym na powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania
REMISJA NIEPEŁNA	Remisja z pojedynczymi, resztkowymi objawami depresji
LEKOOPORNOŚĆ	Najczęściej definiowana jako nieskuteczność ≥ 2 kolejnych, prawidłowo prowadzonych kuracji, przy zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania
SKUTECZNOŚĆ	Efekty leczenia obserwowane w randomizowanych badaniach z kontrolą placebo oraz ich metaanalizach
EFEKTYWNOŚĆ	Efekty leczenia obserwowane w badaniach naturalistycznych i praktyce klinicznej

Odowiedź na leczenie

Jak wynika z bardzo dużej liczby krótkoterminowych badań randomizowanych z kontrolą placebo i sporządzonych na ich podstawie metaanaliz, większość obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych bez względu na mechanizm działania charakteryzuje się generowaniem porównywalnych odsetków odpowiedzi na leczenie, wahających się w granicach 50–60% i znacząco większych od placebo, dla którego wskaźnik odpowiedzi z reguły wynosi około 30% [4,6,7]. Wydaje się ponadto, że żaden z mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych nie stanowi czynnika predykcyjnego większych wskaźników odpowiedzi terapeutycznej w porównaniu z lekami o mechanizmie działania innym niż badany [7].

Liczne obserwacje kliniczne pokazują, że bez względu na zastosowany lek przeciwdepresyjny około 15% pacjentów nie odpowiada w ogóle na leczenie przeciwdepresyjne pierwszego rzutu, a u około 25% odpowiedź ta jest jedynie częściowa. Wynika z tego, iż u 30 do 40% chorych leczenie pierwszego rzutu nie przynosi zadowalających rezultatów. U około 2/3 z wymienionej grupy obserwuje się wystąpienie efektu terapeutycznego po zastosowaniu leczenia drugiego rzutu. U pozostałej 1/3 pacjentów oporność na leczenie utrzymuje się nadal, stanowiąc poważny problem terapeutyczny [8,9].

Remisja częściowa i objawy rezydualne

Kolejnym problemem, obok braku odpowiedzi na leczenie lub odpowiedzi niepełnej, jest zjawisko remisji częściowej i związana z nim obecność objawów rezydualnych. Dotyczą one nawet 30–35% wszystkich pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na leczenie [10].

Najczęstsze objawy rezydualne po epizodzie depresyjnym (w kolejności ich rozpowszechnienia)

- zaburzenia funkcji poznawczych,
- bezsenność,
- spadek energii i nastroju,

Najczęstsze objawy rezydualne po epizodzie depresyjnym (w kolejności ich rozpowszechnienia) (ciąg dalszy)

- zaburzenia samooceny,
- męczliwość,
- zaburzenia apetytu,
- myśli samobójcze.

Niepełna remisja i obecność objawów resztkowych wiąże się z [11–16]

- 3-krotnym wzrostem ryzyka wczesnego nawrotu,
- kilkukrotnym skróceniem okresu, po którym nastąpi kolejny epizod,
- zwiększeniem liczby epizodów,
- zwiększeniem częstości epizodów,
- znaczącym wzrostem ryzyka chronicznego przebiegu choroby
- pojawianiem się epizodów o większym nasileniu,
- zmniejszeniem szansy na osiągnięcie stanu pełnego wyleczenia,
- częstszym występowaniem myśli i zachowań samobójczych w okresie remisji,
- wyraźnym pogorszeniem jakości życia i funkcjonowania psychospołecznego.

Stosowanie się do zaleceń

Na efekty leczenia przeciwdepresyjnego w sposób bezdyskusyjny wpływa kwestia stosowania się pacjentów do zaleceń. Jak wynika z kilku metaanaliz, od 21 do 33% pacjentów samodzielnie przerywa przyjmowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub leków trójpierścieniowych [17]. Przyjmowanie leku w sposób nieregularny i o niewłaściwych porach ma charakter

jeszcze bardziej powszechny i w badaniach naturalistycznych dotyczy 30–60% pacjentów [18]. Z uwagi na bardzo duże trudności metodologiczne w zakresie badania stopnia współpracy lekarz–pacjent, zjawiska te można uznać za niedoszacowane i w rzeczywistości występujące jeszcze częściej, niż wynika to z powyższych danych. Niedostateczna współpraca pacjenta z lekarzem może wynikać z wielu przyczyn, takich jak: nasilenie objawów choroby, utrudniające stosowanie się do zaleceń, charakterystyka osobowościowa pacjenta, problemy w komunikacji lekarz–pacjent, niedostateczna informacja pacjenta na temat leczenia przeciwdepresyjnego oraz – w znacznym stopniu – obecność polekowych objawów ubocznych, których pacjent się obawia lub nie może zaakceptować [17–18].

Wybrane przyczyny niedostatecznej współpracy pacjenta z lekarzem [17–18]

- nasilenie objawów choroby, utrudniające stosowanie się do zaleceń,
- charakterystyka osobowościowa pacjenta,
- problemy w komunikacji lekarz–pacjent,
- niedostateczna wiedza pacjenta na temat leczenia przeciwdepresyjnego,
- obecność polekowych objawów ubocznych, których pacjent się obawia lub nie może zaakceptować.

Należy podkreślić, że nakreślona powyżej często niezadowolająca czy niepełna skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego, a także jego bezpieczeństwo jedynie częściowo wynikają z samego podłoża biologicznego choroby. W dużej mierze są one natomiast zależne od szeregu innych czynników, które – jeżeli nie zostaną zidentyfikowane, skontrolowane lub usunięte – mogą w sposób niekorzystny i znaczący wpłynąć na efekty leczenia oraz przyczynić się do wystąpienia działań niepożądanych czy powikłań. Z tego względu warto pamiętać o 10 zasadach, które zwiększają szanse na osiągnięcie optymalnego efektu terapeutycznego w farmakoterapii depresji i które omówiono na kolejnych stronach *Dekalogu leczenia depresji* [1].

1

Postawienie prawidłowej, rzetelnej diagnozy

Rozpoznanie depresji powinno być dokonane na podstawie kryteriów diagnostycznych. W tym celu stosuje się klasyfikację ICD-10.



Kryteria rozpoznawania epizodu depresyjnego i zaburzenia depresyjnego nawracającego według klasyfikacji ICD-10 [19]

1. Epizod depresyjny trwa co najmniej 2 tygodnie.
2. W żadnym okresie życia nie występowały dotąd objawy hipomaniakalne lub maniakalne wystarczające do spełnienia kryteriów epizodu hipomaniakalnego lub maniakalnego.
3. Przyczyny epizodu nie wiążą się z używaniem substancji psychoaktywnych (F10-19) ani z jakimkolwiek zaburzeniem organicznym (F00-F09).
4. Występują następujące objawy:

OBJAWY PODSTAWOWE

- a. nastrój obniżony w stopniu wyraźnie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujący się przez większość dnia i prawie każdego dnia, w zasadzie niepodlegający wpływowi wydarzeń zewnętrznych i utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie
- b. utrata zainteresowań lub zadowolenia w zakresie aktywności, które zwykle sprawiają przyjemność
- c. spadek energii lub zwiększona męczliwość

OBJAWY DODATKOWE

- a. spadek zaufania lub szacunku dla siebie
- b. nieracjonalne wyrzuty sumienia lub poczucie nadmiernej, a niezasadnionej winy
- c. nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie albo jakiegokolwiek zachowania samobójcze
- d. skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się albo jej przejawy, takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
- e. zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowania (zauważalne subiektywnie lub obiektywnie)

Kryteria rozpoznawania epizodu depresyjnego i zaburzenia depresyjnego nawracającego według klasyfikacji ICD-10 [19]
(ciąg dalszy)

	f. wszelkiego typu zaburzenia snu
	g. zmiany łaknienia (wzrost lub spadek) wraz z odpowiednią zmianą wagi
EPIZOD DEPRESJI ŁAGODNY	Co najmniej 2 objawy z grupy objawów podstawowych (patrz str. 9) + objawy z grupy objawów dodatkowych (patrz str. 9), dopełniające łączną liczbę objawów do co najmniej 4
EPIZOD DEPRESJI UMIARKOWANY	Co najmniej 2 objawy z grupy objawów podstawowych (patrz str. 9) + objawy z grupy objawów dodatkowych (patrz str. 9), dopełniające łączną liczbę objawów do co najmniej 6
EPIZOD DEPRESJI CIĘŻKI	Co najmniej 2 objawy z grupy objawów podstawowych (patrz str. 9) + objawy z grupy objawów dodatkowych (patrz str. 9), dopełniające łączną liczbę objawów do co najmniej 8
EPIZOD DEPRESJI CIĘŻKI Z OBJAWAMI PSYCHOTYCZNYMI	Spełnione kryteria epizodu ciężkiego + urojenia/omamy i/lub osłupienie depresyjne
ZABURZENIE DEPRESYJNE NAWRACAJĄCE	Przebyty wcześniej co najmniej jeden epizod depresyjny, trwający co najmniej 2 tygodnie i oddzielony od obecnego epizodu co najmniej 2 miesiącami wolnymi od jakichkolwiek istotnych przejawów zaburzeń nastroju

2

Przeprowadzenie rzetelnej diagnostyki różnicowej zaburzeń i objawów depresyjnych

Diagnostyka różnicowa zaburzeń i objawów depresyjnych obejmuje przede wszystkim wykluczenie choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) w oparciu o wywiad oraz analizę cech markerowych obrazu depresji i przebiegu choroby, mogących sugerować **spektrum dwubiegunowe**, oraz z wykorzystaniem przesiewowych narzędzi badawczych, takich jak: Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju i Hypomania Checklist HCL-32. Nierozpoznanie spektrum dwubiegunowego u pacjenta z depresją może stanowić jedną z najważniejszych przyczyn oporności na leczenie **[literatura]**

Objawy i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji ICD-10 [19]

Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania
F06.3	Organiczne zaburzenia nastroju
F10–F19.72	Zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych, rezydualne zaburzenia afektywne
F20.4	Depresja poschizofreniczna
F25.1	Zaburzenie schizoafektywne, typ depresyjny
F25.2	Zaburzenie schizoafektywne, typ mieszany
F31.3	Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, obecnie epizod depresji o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
F31.4	Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych
F31.5	Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi
F31.6	Zaburzenie afektywne dwubiegunowe, obecnie epizod mieszany
F32.0	Epizod depresyjny łagodny
F32.1	Epizod depresji umiarkowany

Objawy i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji ICD-10 [19] (ciąg dalszy)	
Kod ICD-10	Nazwa rozpoznania
F32.2	Epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych
F32.3	Epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi
F32.8	Inne epizody depresyjne
F32.9	Epizod depresyjny nieokreślony
F33.0	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji łagodny
F33.1	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji umiarkowanej
F33.2	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych
F33.3	Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi
F34.0	Uporczywe zaburzenia nastroju, cyklotymia
F34.1	Uporczywe zaburzenia nastroju, dystymia
F34.8	Inne uporczywe zaburzenia nastroju
F34.9	Zaburzenia nastroju nieokreślone
F38.00	Epizod mieszanych zaburzeń afektywnych
F38.10	Nawracające, krótkotrwałe zaburzenia depresyjne
F41.2	Zaburzenie depresyjne i lękowe mieszane
F43.20	Zaburzenia adaptacyjne, krótka reakcja depresyjna
F43.21	Zaburzenia adaptacyjne, reakcja depresyjna przedłużona (w tym reakcja żałoby)
F43.22	Zaburzenia adaptacyjne, krótka reakcja mieszana lękowo-depresyjna
F53.0	Łagodne zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z położeniem, a niewykazane w innym miejscu (depresja poporodowa, postnatalna)

Cechy epizodu depresyjnego mogące wskazywać na ChAD [20–22]	
DEPRESJA	<ul style="list-style-type: none"> • atypowa, sezonowa • psychotyczna/katatoniczna • ze spowolnieniem psychoruchowym • z cechami drażliwości, natłokiem myśli, labilnością • z pobudzeniem seksualnym • poporodowa • z lekoopornością lub utratą skuteczności leków przeciwdepresyjnych • z epizodami wzmożenia nastroju i drażliwości indukowanymi przez leki • u osób nieprzeciętnie utalentowanych i kreatywnych w danej dziedzinie
PRZEBIEG DEPRESJI	<ul style="list-style-type: none"> • wczesny początek zachorowania (>25.–35. r.ż.) • szybki, gwałtowny rozwój objawów depresyjnych • szybkie ustępowanie objawów • burzliwy przebieg, z licznymi zaostrzeniami i krótkoterminowymi okresami znaczącej poprawy • liczne epizody (>3–5)
TEMPERAMENT	<ul style="list-style-type: none"> • hipertymiczny • cyklotymiczny
OBCIĄŻENIE RODZINNE	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wywiad w kierunku zaburzeń nastroju, zwłaszcza ChAD
WSPÓŁCHOROBIWOŚĆ	<ul style="list-style-type: none"> • zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi • zaburzenia lękowe (zwłaszcza lęk napadowy) • zaburzenia osobowości należące do wiązki B lub C wg DSM-IV-TR

Cechy epizodu depresyjnego mogące wskazywać na ChAD [20–22] (ciąg dalszy)

WSPÓŁCHOROBOWOŚĆ


- nadużywanie lub uzależnienia od substancji
- otyłość
- fibromialgia

„Markerowe” cechy ChAD, które można zaobserwować w okresach pomiędzy ostrymi epizodami choroby [23–30]

- Obniżone poczucie dobrostanu w okresie eutymii oraz traktowanie eutymii przez pacjenta jako formy nieoptymalnego, obniżonego nastroju
- Zmienność/labilność nastroju w zakresie niespełniającym kryteriów epizodów (zwłaszcza u młodszych pacjentów)
- Zaburzenia funkcji poznawczych: funkcji wykonawczych, koncentracji uwagi, szybkości reakcji
- Objawy depresyjne zajmują znaczącą część życia
- Obecność pewnych cech temperamentalnych widocznych poza epizodami (temperament hipertymiczny lub cyklotymiczny), charakteryzujących się: postawą poszukiwania nowości, większą skłonnością do podejmowania zachowań ryzykownych, impulsywnością
- Utrzymywanie się lub ujawnianie w okresie remisji objawów zaburzeń współwystępujących, takich jak: lęk napadowy, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, lęk uogólniony, uzależnienia lub nadużywanie substancji
- Częste występowanie zaburzeń depresyjnych (w tym ChAD) u krewnych pierwszego stopnia (zwłaszcza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby)
- Częstsze występowanie zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych u potomstwa pacjenta

3

Ocena ryzyka samobójstwa

Ocena ryzyka samobójstwa powinna być zawsze brana pod uwagę w momencie rozpoznania depresji. W przypadku wystąpienia ryzyka samobójstwa konieczna jest hospitalizacja pacjenta 

Najważniejsze czynniki ryzyka zachowań samobójczych w przebiegu depresji [31]

Tendencje i plany samobójcze

Wcześniejsze próby samobójcze

Samobójstwa i próby samobójcze wśród bliskich i ważnych osób

Duże nasilenie:

- depresji
- myśli samobójczych i ich ujawniania
- lęku i niepokoju
- poczucia beznadziejności i poczucia winy
- bezsenności

Obecność objawów psychotycznych

Współwystępowanie:

- chorób somatycznych (zwłaszcza wiążących się z bólem i niesprawnością)
- uzależnienia od alkoholu i/lub innych substancji
- głębokich zaburzeń osobowości

Zła sytuacja socjoekonomiczna

Płeć męska

Wiek podeszły lub adolescencja

Osoba samotna, owdowiała, rozwiedziona

Diagnoza ChAD

4

Rozpoznanie i leczenie współistniejących chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych


Współistniejące choroby somatyczne i zaburzenia psychiczne (tab. 4.1) mogą przyczynić się do indukcji, nasilenia lub utrwalenia objawów depresyjnych. Należy tutaj również uwzględnić analizę leków niepsychiatrycznych, otrzymywanych przez pacjenta z powodu schorzeń somatycznych, pod kątem ich niekorzystnego wpływu na objawy depresji (tab. 4.2). 

Tabela 4.1. Choroby i czynniki ogólnomedyczne mogące wywołać stany depresyjne – niezwiązane z depresją lub mogące być przyczyną nawrotu/zaostżenia depresji w przebiegu chorób afektywnych [23,32–34]


ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE	ZABURZENIA METABOLICZNE
<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Addisona • Choroba Cushinga • Cukrzyca • Hiperprolaktynemia • Nadczynność przytarczyc • Nadczynność tarczycy • Niedoczynność przysadki • Niedoczynność przytarczyc • Niedoczynność tarczycy • Okres przekwitania • Stany poporodowe • Zaburzenia okołomiesiączkowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalcemia • Hypokalemia • Marskość/niewydolność wątroby • Niedobór cynku • Niedobór kwasu foliowego • Niedobór magnezu • Niedobór witaminy B₁ • Niedobór witaminy B₁₂ • Niedobór witaminy PP  • Niewydolność nerek • Porfiria
CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA	CHOROBY UKŁADOWE/AUTOIMMUNOLOGICZNE
<ul style="list-style-type: none"> • Choroba niedokrwienna serca i stany pozawałowe • Niewydolność krążenia • Zaburzenia rytmu serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Sjögrena • Reumatoidalne zapalenie stawów • Toczeń rumieniowaty trzewny • Zapalenie tętnicy skroniowej

Tabela 4.1 (ciąg dalszy). Choroby i czynniki ogólnomedyczne mogące wywołać stany depresyjne – niezwiązane z depresją lub mogące być przyczyną nawrotu/zaostrenia depresji w przebiegu chorób afektywnych [23, 32–34]

INFEKcje/CHOROBY ZAKAŻNE	CHOROBY NEUROLOGICZNE
<ul style="list-style-type: none"> • AIDS • Gruźlica • Grypa • Kiła trzeciorzędowa • Malaria • Mononukleozę zakaźną • Toksoplazmoza • WZW 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Alzheimera • Choroba Fahrena • Choroba Huntingtona • Choroba Parkinsona • Choroba Wilsona • Guzy mózgu • Migrena • Narkolepsja • Neuropatie • Padaczka (zwłaszcza lekooporna) • Postępujące porażenie ponadjądrowe • Stwardnienie rozsiane • Udar mózgu • Urazy głowy • Wodogłowie
INNE	NOWOTWORY
<ul style="list-style-type: none"> • Bezdech nocny • Operacje kardiologiczne • Przeszczepy narządów • Zespoły bólowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Guz chromochłonny nadnercza • Rak głowy trzustki i inne raki narządów jamy brzusznej • Rozsiane nowotwory

Tabela 4.2. Leki i substancje, które mogą wywołać stany depresyjne niezwiązane z ChAD i ChAJ lub być przyczyną nawrotu/zaostrenia depresji w przebiegu ChAD i ChAJ [23,32–35]

LEKI GASTROLOGICZNE	LEKI DZIAŁAJĄCE NA MIĘŚNIE SZKIELETOWE
<ul style="list-style-type: none"> • H₂-blokery (wszystkie) • Cymetydyna • Metoklopramid • Sulfasalazylna 	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Dantrolen

Tabela 4.2 (ciąg dalszy). Leki i substancje, które mogą wywołać stany depresyjne niezwiązane z ChAD i ChAJ lub być przyczyną nawrotu/zaostrenia depresji w przebiegu ChAD i ChAJ [23,32–35]

LEKI PRZECIWLĘKOWE, USPOKAJAJĄCE, NASENNE	LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE, ZWŁASZCZA
<ul style="list-style-type: none"> • Barbiturany • Benzodwuzepiny (zwłaszcza w depresji lekoopornej) i odstawienie benzodwuzepin • Buspiron • Leki nasenne (długotrwałe stosowane) • Hydroksyzyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperydol • Chlorpromazyna • Flufenazyna • Flupentiksol
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE I STOSOWANE W NOWOTWORACH	LEKI STOSOWANE W INFEKCJACH I CHOROBYCH ZAKAŻNYCH
<ul style="list-style-type: none"> • Analogi gonadoreliny • Bortezomib • Cyklosporyna • Cyproteron • Dazatynib • Erlotynib • Eksemestan • Glatiramer • Goserelina • Imatynib • Interferony • Letrozol • Leuprolid • Mesna • Nilutamid • Sorafenib • Takrolimus • Trastuzumab • Tretynoina • Triamcynolon 	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanawir • Chinolony • Cykloseryna • Dapson • Efawirenz • Ertapenem • Gancyklowir • Klotrimazol • Kotrimoksazol • Linezolid • Lopinawir + Rytanawir • Metronidazol • Peginterferon alfa + Rybawiryna • Piperazyna • Rybawiryna • Stawudyna • Sulfonamidy • Trimetoprym • Tuberkulostatyki • Zydowudyna

Leki wyróżnione pogrubioną czcionką są szczególnie istotne w kwestii wywoływania stanów depresyjnych i/lub nawrotu/zaostrenia depresji

Tabela 4.2 (ciąg dalszy). Leki i substancje, które mogą wywołać stany depresyjne niezwiązane z ChAD i ChAJ lub być przyczyną nawrotu/zaostrenia depresji w przebiegu ChAD i ChAJ [23,32–35]

LEKI PRZECIWBÓŁOWE I PRZECIWPALNE	INNE LEKI I SUBSTANCJE DZIAŁAJĄCE NA OUN
<ul style="list-style-type: none"> • Buprenorfina • Fentanyl • Indometacyna • Kodeina (długotrwanie stosowana) • Pentazocyna • Tramadol • Tryptany • NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Atomoksetyna • Disulfiram • Ergotamina • Flumazenil • Galantamina • LSD • Toksyna botulinowa w iniekcjach
LEKI PRZECIWPARKINSONOWSKIE I STOSOWANE W INNYCH ZABURZENIACH RUCHOWYCH	
<ul style="list-style-type: none"> • Amantadyna • Bromokryptyna • Lewodopa • Rasagilina • Tetrabenazyna 	<ul style="list-style-type: none"> • H₂-blokery (wszystkie) • Cymetydyna • Metoklopramid • Sulfasalazyna
INNE	LEKI ENDOKRYNOLOGICZNE
<ul style="list-style-type: none"> • Acetazolamid • Allopurinol • Flunisolid • Inozytol • Izotretynoina • Ołów (zatrucie) • Rtęć (zatrucie) • Tal (zatrucie) • Winblastyna • Winkrystyna • Witamina A (zatrucie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Danazol • Depo-Provera • Doustne środki antykoncepcyjne • Estrogeny • Finasteryd • Gestrinon • HRT • Kabergolina • Klomifen • Kortykosterydy • Octan cyproteronu • Progesteron • Teryparatyd • Testosteron i jego estry
<p><i>Leki wyróżnione pogrubioną czcionką są szczególnie istotne w kwestii wywoływania stanów depresyjnych i/lub nawrotu/zaostrenia depresji</i></p>	

Tabela 4.2 (ciąg dalszy). Leki i substancje, które mogą wywołać stany depresyjne niezwiązane z ChAD i ChAJ lub być przyczyną nawrotu/zaostżenia depresji w przebiegu ChAD i ChAJ [23,32–35]

LEKI PRZECIWPADACZKOWE	INNE LEKI I SUBSTANCJE DZIAŁAJĄCE NA OUN
<ul style="list-style-type: none"> • Felbamat • Fenytoina • Gabapentyna • Karbamazepina • Lakosamid • Lewetyracetam • Pregabalina • Prymidon • Topirammat • Wigabatryna • Zonisamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol (odstawienie) • Amfetamina i deksamfetamina (odstawienie) • Heroina (odstawienie) • Kofeina (odstawienie) • Kokaina (odstawienie) • MDMA (ecstasy) – (zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu) • Metylfenidat • Modafinil • Nabilon • Nikotyna (odstawienie) • Oksetoron • Ondansetron • Orlistat • Rimonabant • Rywastygmina • Sibutramina
LEKI PULMONOLOGICZNE	
<ul style="list-style-type: none"> • Alimemazyna • H₁-blokery • Efedryna • Fenylpropanolamina • Montelukast • Teofilina • Zafirlukast 	
LEKI KARDIOLOGICZNE	
<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-blokery • Amiodaron • Beta-blokery • Blokery kanału wapniowego • Digoksyna (zatrucie) • Doksazosyna • Metoprolol • Flekainid 	<ul style="list-style-type: none"> • Furosemid • Inhibitory konwertazy (wszystkie) • Klonidyna • Metyldopa • Prokainamid • Propranolol • Sartany • Statyny • Streptokinaza
<p><i>Leki wyróżnione pogrubioną czcionką są szczególnie istotne w kwestii wywoływania stanów depresyjnych i/lub nawrotu/zaostżenia depresji</i></p>	

5

Ocena ryzyka interakcji

Ocena ryzyka interakcji proponowanego leku przeciwdepresyjnego z innymi stosowanymi przez chorego lekami ma istotny wpływ na powodzenie leczenia przeciwdepresyjnego. Należy pamiętać, że leki przeciwdepresyjne (LPD) i inne substancje (tab. 5.1) hamujące aktywność poszczególnych izoenzymów CYP450 (tab. 5.2 i 5.3) będą przyczyniały się do wzrostu stężenia we krwi leków metabolizowanych przez te izoenzymy, co prowadzić może do nasilenia działań niepożądanych, a nawet wystąpienia powikłań i efektu toksycznego. Z drugiej strony induktory enzymatyczne (tab. 5.4) mogą powodować – na skutek wzrostu aktywności poszczególnych izoenzymów CYP450 – znaczący spadek poziomu leku metabolizowanego przez dany izoenzym, czego efektem może być spadek skuteczności, a nawet utrata efektu terapeutycznego [36].

Tabela 5.1. Leki przeciwdepresyjne – ich metabolizm wątrobowy oraz ryzyko wpływu na metabolizm innych leków poprzez hamowanie CYP450 [35–38]

Substancja czynna	Blokada CYP450					LPD jako substrat dla CYP450
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
Agomelatyna	0	0	0	0	0	1A2 / 2C19
Amitryptylina	++	+++	0	+	0	2D6 / 3A4 / 1A2 / 2C19
Bupropion	0	+	0	0	0	2B6
Doksepina	++	+++	0	+	0	2D6
Duloksetyna	0	++	0	0	0	1A2
Escitalopram	0	+	0	0	0	2C19 / 3A4 / 2D6
Fluoksetyna	++	+++	+	++	++	3A4 / 2D6
Fluwoksamina	+++	+++	+++	++	0	2D6

Tabela 5.1 (ciąg dalszy). Leki przeciwdepresyjne – ich metabolizm wątrobowy oraz ryzyko wpływu na metabolizm innych leków poprzez hamowanie CYP450 [35–38]

Substancja czynna	Blokada CYP450					LPD jako substrat dla CYP450
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
Klomipramina	++	+++	0	+	0	2D6 / 3A4 / 1A2 / 2C19
Mirtazapina	0	+	0	0	0	1A2 / 2D6
Moklobemid	0	+	+	+	0	2C19
Opipramol	0	+	0	0	0	2D6
Paroksetyna	+	+++	+	+	+	2D6 / 3A4
Reboksetyna	+	+	0	0	0	3A4 / 2D6
Sertralina	+	+ (++ ≥ 150 mg)	+	++	+	3A4 / 2D6
Trazodon	++	0	0	0	0	2D6
Wenlafaksyna	+	+	0	0	0	2D6 / 3A4
Wortiooksetyna	0	0	0	0	0	2D6

Tabela 5.2. Wybrane leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymów CYP450 1A2 i 2D6 [35–38]

Izoenzymy CYP	
	CYP 450 1A2
LEKI	Azole przeciwgrzybicze: <ul style="list-style-type: none"> ketokonazol Cymetydyna Disulfiram
	Amiodaron Beta-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> metoprolol pindolol propranolol tymolol
	CYP 450 2D6

Tabela 5.2 (ciąg dalszy). Wybrane leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymów CYP450 1A2 i 2D6 [35–38]

Izoenzymy CYP		
CYP 450 1A2	CYP 450 2D6	
LEKI	Fluorochinolony: <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna • enoksacyna • norfloksacyna • ofloksacyna Fluwoksamina Flutamid	Bupropion Cymetydyna Dekstrometorfan Difenhydramina Duloksetyna Flekainid Johimbina
	Makrolidy: <ul style="list-style-type: none"> • erytromycyna • klarytromycyna Meksyletyna Moklobemid Omeprazol Propafenon Ropinirol Zafirlukast	Leki przeciwretrowirusowe: <ul style="list-style-type: none"> • indynawir • rytonawir • typranawir Metadon Metoklopramid Meksyletyna Mibefradyl Moklobemid Neuroleptyki: <ul style="list-style-type: none"> • butyrofenony • fenotiazyny Nilotynib Propafenon
	Składniki pokarmów: <ul style="list-style-type: none"> • dieta ubogobiałkowa • dieta wysokowęglowodanowa • pietruszka • pasternak • seler • sok z grejfruta • tauryna • coca-cola 	SSRI: <ul style="list-style-type: none"> • fluoksetyna • paroksetyna • sertralina (dawki ≥ 150 mg/d) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Narkotyki: <ul style="list-style-type: none"> • kokaina

Leki wyróżnione pogrubioną czcionką w znacznym stopniu hamują izoenzymy CYP450 1A2 i 2D6

Tabela 5.3. Leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymu 3A4 CYP450 [35–38]

Izoenzym CYP450 3A4		
LEKI I SUBSTANCJE	Acetazolamid Amiodaron Azole przeciwgrzybicze: <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol • itraconazol • ketokonazol • mikonazol • posakonazol 	SSRI: <ul style="list-style-type: none"> • fluoksetyna • fluwoksamina • paroksetyna • sertralina
	Buprenorfina Cymetydyna	Statyny: <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatyna • fluwastatyna
	Cytostatyki: <ul style="list-style-type: none"> • brywanib • erlotynib • imatynib • nilotynib 	Tamoksyfen
	Danazol Diltiazem Izoniazyd Klotrimazol	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Trazodon Werapamil Zafirlukast
	Makrolidy: <ul style="list-style-type: none"> • erytromycyna • klarytromycyna 	Leki przeciwretrowirusowe: <ul style="list-style-type: none"> • amprenawir • atazanawir • efawirenz • fosamprenawir • indinawir • lopinawir • nelfinawir • rytonawir • sakwinawir
	Metronidazol Mifepriston	Składniki pokarmów i preparaty ziółowe: <ul style="list-style-type: none"> • miłorząb japoński • sok z grejpfruta • sok z pomarańczy

Substancje wyróżnione pogrubioną czcionką w znacznym stopniu hamują izoenzym CYP450 3A4

Tabela 5.4. Najważniejsze induktory CYP450 [35,37]

Lek / substancja / produkt	Izoenzymy CYP450					
	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4
Bajkalina		X				
Deksametazon			X			X
Dym tytoniowy i marihuanowy	X					
Efawirenz		X				X
Etosuksymid						X
Fenobarbital	X		X	X	X	X
Fenytoina	X		X		X	X
Flukloksacylina						X
Jedzenie grillowane	X					
Kapusta	X					
Karbamazepina	X		X	X	X	X
Kortyzol						X
Miōrząb japoński				X		
Modafinil	X	X				X
Omeprazol	X					X
Okskarbazepina						X
Prednizon						X
Prymidon						X
Ryfampicyna	X	X	X	X	X	X
Rufinamid						X
Szałwia lekarska				X		
Rytonawir	X				X	
Tipranawir	X		X			
Topiramata						X

Tabela 5.4 (ciąg dalszy). Najważniejsze induktory CYP450 [35,37]










Lek / substancja / produkt	Izoenzymy CYP450					
	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4
Troglitazon						X
Waleriana				X		
Wyciąg z dziurawca			X	X		X
Żeń-szeń					X	

6



Budowanie relacji terapeutycznej

Zbudowanie relacji terapeutycznej lekarz–pacjent opartej na współpracy z pacjentem wymaga podstawowej edukacji pacjenta na temat choroby oraz możliwości jej leczenia.

Podstawowe informacje dla chorego przed rozpoczęciem leczenia [1,9]

-  Objawy depresji mogą być skutecznie leczone, a celem leczenia jest powrót pacjenta do samopoczucia i funkcjonowania przedchorobowego.
-  Leki przeciwdepresyjne nie uzależniają.
-  Lek należy zażywać codziennie, zgodnie z zaleceniem.
-  Działanie terapeutyczne może być widoczne dopiero po 2–4 tygodniach – nie należy bez konsultacji z lekarzem odstawić leku mimo braku zauważalnej poprawy.
-  Nie należy odstawić samodzielnie leku nawet przy dobrym samopoczuciu, gdyż grozi to pogorszeniem stanu psychicznego. Zakończenie leczenia musi być uzgodnione z lekarzem.
-  Niewielkie objawy niepożądane mogą się pojawić na początku leczenia, zazwyczaj są przemijające. Nie należy odstawić samodzielnie leku, tylko powiadomić lekarza.
-  Przerwanie zażywania niektórych leków przeciwdepresyjnych może powodować wystąpienie objawów odstawiennych.
-  Leczenie depresji jest procesem długotrwałym i będzie kontynuowane jeszcze przez wiele miesięcy w okresie dobrego samopoczucia pacjenta.
-  Leki przeciwdepresyjne mogą wywoływać działania niepożądane, które zostaną szczegółowo z pacjentem omówione, a w doborze leku będą brane pod uwagę preferencje pacjenta co do możliwych do zaakceptowania działań niepożądanych.

Podstawowe informacje dla chorego przed rozpoczęciem leczenia [1,9] (ciąg dalszy)

-  W przebiegu leczenia pacjent powinien zawsze informować lekarza o:
- pojawieniu się nowych, niepokojących dolegliwości lub nasileniu wcześniejszych
 - pojawieniu się jego wątpliwości co do zasadności dalszego leczenia oraz jego bezpieczeństwa
 - nowych schorzeniach zdiagnozowanych u innych specjalistów oraz lekach lub modyfikacjach leczenia niepsychiatrycznego, jakie w związku z tym zostały wprowadzone
 - nieprawidłowościach w badaniach laboratoryjnych i innych badaniach diagnostycznych, wykonywanych również z innych powodów niż leczenie depresji.
-  Leki uspokajające i nasenne nie leczą depresji, mogą mieć działanie uzależniające i służą jedynie do sporadycznej, doraźnej pomocy.

Dobór odpowiedniej dla pacjenta terapii polega na uwzględnieniu możliwie największej liczby czynników i danych z wywiadu, zastosowaniu odpowiednich (nie za niskich) dawek leku przeciwdepresyjnego (tab. 7.1) oraz dostosowaniu leku przeciwdepresyjnego do stanu somatycznego pacjenta, współistniejących chorób (tab. 7.2) i profilu klinicznego depresji (tab. 7.3).

Czynniki wpływające na dobór leku przeciwdepresyjnego [1]

- Leczenie w poprzednich epizodach:
 - skuteczność
 - tolerancja
 - objawy uboczne
- Współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi
- Profil objawów niepożądanych (w tym tydzień, dysfunkcje seksualne)
- Bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych współwystępujących chorobach somatycznych, wiek chorego
- Stosowane leki (możliwość interakcji)
- Cechy kliniczne depresji (nasilenie, cechy atypowe, depresja psychotyczna, depresja z lękiem itp.)
- Stosowanie się pacjenta do zaleceń
- Skuteczność leku u krewnych I stopnia
- Doświadczenie lekarza z danym lekiem
- Preferencje pacjenta, wygoda stosowania
- Dostępność i cena leku

Tabela 7.1. Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych [39–59]

Substancja czynna	Zakres dawek/d	Dawkowanie w depresji u dorosłych
Agomelatyna	25–50 mg (^{###} – zachować ostrożność)	1×/d wieczorem, przed snem, początkowo 25 mg/d, po 2 tyg. dawkę można zwiększyć do 50 mg/d; niezależnie od posiłków
Amitryptylina	50–200 mg (* – mniejsze dawki)	Początkowo 50–100 mg/d (*25–75 mg) w dawkach podzielonych lub 1×/d na noc; następnie dawkę stopniowo zwiększać do optymalnej dawki terapeutycznej (maks. 200 mg/d); niezależnie od posiłków
Bupropion	150–300 mg (^{#,###} – 150 mg)	150 mg 1×/d, rano; jeżeli po 4 tyg. leczenia nie nastąpi poprawa, dawkę można zwiększyć do 300 mg 1×/d; pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp 24 h; niezależnie od posiłków
Citalopram	20–40 mg (* ^{###} – 10–20 mg)	1×/d, o dowolnej porze, 20 mg/d, dawkę można zwiększyć maks. do 40 mg/d; niezależnie od posiłków
Doksepina	30–300 mg (* – mniejsze dawki)	Dawki do 100 mg/d można podawać 1×/d (przed snem) albo w dawkach podzielonych, dawki >100 mg/d w 3 dawkach; dawka początkowa w wieku podeszłym: 10–50 mg
Duloksetyna	60–120 mg	Początkowo 30–60 mg; niezależnie od posiłków
Escitalopram	10–20 mg (* ^{#,###} – 5–10 mg, zachować ostrożność)	1×/d; niezależnie od posiłków

Modyfikacje dawkowania: * – wiek podeszły, [#] – zaburzenia czynności wątroby, ^{##} – zaburzenia czynności nerek

Tabela 7.1 (ciąg dalszy). Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych [39–59]

Substancja czynna	Zakres dawek/d	Dawkowanie w depresji u dorosłych
Fluoksetyna	20–60 mg (# – zmniejszyć dawkę)	20 mg/d rano; w przypadku braku poprawy po 3–4 tyg. leczenia rozważyć zwiększenie dawki do maks. 60 mg/d; niezależnie od posiłków
Fluwoksamina	100–300 mg (### – zachować ostrożność)	Początkowo 50–100 mg/d; dawki <150 mg 1×/d, wieczorem; dawki >150 mg/d podawać w 2–3 dawkach podzielonych
Klomipramina	100–250 mg (* – 10–50 mg)	Początkowo 25 mg 2–3×/d w postaci tabl. o standardowym uwalnianiu lub 75 mg 1×/d wieczorem w postaci o przedłużonym uwalnianiu; w ciągu 1. tyg. dawkę dobową można zwiększać stopniowo do 100–150 mg/d (maks. do 250 mg/d)
Maprotylina	75–150 mg (* – 75 mg)	1×/d wieczorem lub w dawkach podzielonych; początkowo zwykle 25 mg 1–3×/d (* – 25 mg 1×/d) lub 75 mg 1×/d
Mianseryna	30–200 mg (* – zachować ostrożność)	1×/d (na noc) lub w dawkach podzielonych; początkowo 30 mg/d
Mirtazapina	15–45 mg	Początkowo 15–30 mg/d; dawkę dobową można podawać 1×/d (najlepiej bezpośrednio przed snem) lub w 2 dawkach podzielonych (większa dawka wieczorem)

*Modyfikacje dawkowania: * – wiek podeszły, # – zaburzenia czynności wątroby, ## – zaburzenia czynności nerek*

Tabela 7.1 (ciąg dalszy). Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych [39–59]

Substancja czynna	Zakres dawek/d	Dawkowanie w depresji u dorosłych
Moklobemid	300–600 mg (# – redukcja o 1/3–1/2)	Stosować w 2–3 dawkach podzielonych; dawka początkowa 300 mg/d, po tygodniu można zwiększyć do 450–600 mg; stosować po posiłku
Paroksetyna	20–50 mg (* – 10–40 mg, #,## – 10–20 mg)	1×/d, rano, podczas posiłku; 20 mg/d; w razie potrzeby dawkę można zwiększać stopniowo o 10 mg/d
Reboksetyna	8–12 mg (### – 2 × 2 mg, dalszy wzrost dawki zależny od tolerancji)	4 mg 2×/d; w przypadku niepełnej odpowiedzi klinicznej po 3–4 tyg. dawkę można zwiększyć do 10 mg/d; dawka maks. 12 mg/d
Sertralina	50–200 mg (# – możliwa konieczność redukcji dawek)	1×/d, o stałej porze (rano lub wieczorem); niezależnie od posiłków
Tianeptyna	37,5 mg (* ,## – 2 × 12,5 mg)	Przed posiłkiem, 12,5 mg 3×/d

*Modyfikacje dawkowania: * – wiek podeszły, # – zaburzenia czynności wątroby, ## – zaburzenia czynności nerek*

Tabela 7.1 (ciąg dalszy). Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych [39–59]

Substancja czynna	Zakres dawek/d	Dawkowanie w depresji u dorosłych
Trazodon	CR 150–600 mg (* – ½ dawki) XR 150–300 mg (* – ½ dawki)	Preparat CR – przyjmować po posiłku, co powoduje wydłużenie czasu wchłaniania i zmniejszenie C_{max} , a przez to zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych; 75–150 mg 1x/d wieczorem przed snem; dawkę można stopniowo zwiększać do 300 mg/d w 2 dawkach podzielonych; w leczeniu szpitalnym dawkę można zwiększać do 600 mg/d w dawkach podzielonych Preparat XR – przyjmować na pusty żołądek, wieczorem lub tuż przed snem; początkowo 150 mg 1x/d; dawkę można następnie zwiększać o 75 mg co 3 dni
Wenlafaksyna	75–375 mg (* – najmniejsza skuteczna dawka, ### – redukcja o ½)	W trakcie posiłku; w przypadku preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu początkowo 75 mg 1x/d, w razie braku poprawy dawki należy zwiększać o 75 mg w odstępach co najmniej 2-tyg.
Wortiooksetyna	5–20 mg	Niezależnie od posiłku; dawka początkowa 10 mg (* – 5 mg)

*Modyfikacje dawkowania: * – wiek podeszły, # – zaburzenia czynności wątroby, ## – zaburzenia czynności nerek*

Tabela 7.2. Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w różnych chorobach somatycznych [35,60]

Substancja czynna	Choroby serca	Padaczka	Jaskra	Niewydolność nerek	Niewydolność wątroby
Agomelatyna					15
Amitryptylina	8, 11	5		19	16, (15)
Bupropion	9, (10, 11)	5		18	14, (15)
Citalopram	9				13
Doksepina	8, 11	5		19	16
Duloksetyna	10			(17)	14, (15)
Fluoksetyna				17, 18	14
Fluwoksamina				18, 19	14, (15)
Klomipramina	8, 11	5		19	16
Maprotylina	8, 11	5			
Mianseryna					(15)
Mirtazapina		(5)		18	14, (15)
Moklobemid	10				14, (15)
Paroksetyna	12			18	13, (15)
Reboksetyna	10, (11)			18	14
Escitalopram	9				13
Sertralina				17, 18	14 lub 16, (15)
Trazodon	9				(15)
Wenlafaksyna	9, 10			17, 18	14, (15)
Wortiooksetyna		?			


Choroba Parkinsona	Cukrzyca	Podeszły wiek
1	4, 5, 7	11, 20, 25, 26
	5	
		21, 22, (23), 24
1	4, 5, 7	11, 20, 25, 26
		10, 21, 22, 23
3	6	20, 21, 22, 23
3	4	20, 21, 22, 23
1	4, 5, 7	11, 20, 25, 26
?	5	11, 20, 24, 25
	4, 7	25
	7	25
2		
		20, 21, 22, 24
		10, 24
		21, 22, (23), 24
	(4, 6)	21, 22, (23)
		24
		10, 11, 21, 22, (23)

Ryzyko powikłań:

● – niskie, ● – umiarkowane, ● – wysokie,

1 – wzrost ryzyka zaburzeń jakościowych świadomości oraz halucynacji, 2 – niewielkie ryzyko pogorszenia motorycznego, 3 – niewielkie ryzyko pogorszenia motorycznego przy większych dawkach oraz szybkim wprowadzaniu leków, 4 – możliwe wywołanie hiperglikemii, 5 – ryzyko działania drgawkorodnego, 6 – ryzyko wywołania hipoglikemii oraz pomylenia działań niepożądanych leku z hipoglikemią, 7 – wzrost apetytu mogący powodować problemy z kontrolą diety i glikemii, 8 – wysokie ryzyko wydłużenia Q-Tc i związanych z tym komorowych zaburzeń rytmu serca, ryzyko wystąpienia lub progresji bloków przedsionkowo-komorowych, 9 – łagodne do umiarkowanego ryzyko wydłużenia Q-Tc: nie należy stosować u pacjentów z obecnym wydłużeniem Q-Tc lub kumulacją czynników ryzyka wydłużenia Q-Tc, 10 – nie stosować u pacjentów z nieustabilizowanym nadciśnieniem, ryzyko wzrostu ciśnienia i/lub tachykardii, 11 – ryzyko hipotonii ortostatycznej i tachykardii, 12 – ryzyko wzrostu poziomu cholesterolu LDL, 13 – stosować dolne dawki terapeutyczne, 14 – konieczność redukcji dawki o ≤50%, 15 – ryzyko hepatotoksyczności, 16 – możliwa konieczność redukcji dawki o >50%, 17 – ryzyko kumulacji i związane z tym ryzyko zespołu serotoninowego w zaawansowanej niewydolności nerek, 18 – konieczna redukcja dawki o ≤50%, 19 – należy rozpocząć od mniejszych dawek i powoli, ostrożnie zwiększać, 20 – podwyższone (ze względu na wpływ na CYP450) potencjalne ryzyko licznych interakcji z lekami niepsychiatrycznymi, 21 – podwyższone ryzyko hiponatremii dla całej grupy leków, 22 – podwyższone ryzyko (dla całej grupy leków) spadku gęstości kości i potencjalnych złamań, 23 – podwyższone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, 24 – zaleca się redukcję dawek o połowę, 25 – ryzyko nadmiernej sedacji, 26 – stosować jak najmniejsze dawki

Tabela 7.3. Dopasowanie leków przeciwdepresyjnych do profilu klinicznego depresji. „X” – leki najlepiej pasujące do danej kategorii [1,61]

Substancja czynna	Profil				
	Z bezsennością	Z lękiem	Z niepokojem/ pobudzeniem	Ze spadkiem libido / innymi zaburzeniami seksualnymi	Ze wzrostem apetytu i wagi ciała
Agomelatyna	X	X		X	X
Amitryptylina	X	X	X		
Bupropion				X	X
SSRI		X			X
Doksepina	X	X	X		
Duloksetyna		X			X
Klomidamina	X	X	X		
Maprotylina					
Mianseryna	X	X	X	X	
Mirtazapina	X	X	X	X	
Moklobemid				X	X
Reboksetyna					
Trazodon	X	X	X	X	X 
Wenlafaksyna		X			X
Wortiooksetyna		X	X	X	X

LPD – leki przeciwdepresyjne

kliniczny depresji

Z bólem	Ze spadkiem napędu i energii, sennością	U osób otyłych	Z zaburzeniami snu wyindukowanymi przez LPD	Z zaburzeniami seksualnymi wyindukowanymi przez LPD	Atypowa	Z zaburzeniami poznawczymi
		X	X	X		
X						
	X	X		X	X	X
		X			X	
X	X	X				X
X						
	X					
			X	X		
			X	X		
	X	X		X	X	
	X					
		X	X	X		
X	X	X				
		X	X	X		X

8

Monitorowanie tolerancji i objawów niepożądanych

Tolerancję leczenia i objawy niepożądane leków należy weryfikować początkowo co 1–2 tygodnie, w późniejszym okresie w zależności od

Tabela 8.1. Ryzyko występowania wybranych działań niepożądanych po lekach przeciwdepresyjnych [35,38,60,61]

Substancja czynna	Działanie	
	Antycholinergiczne	Zaburzenia krążenia (spadek lub wzrost RR, tachykardia)
Agomelatyna	0	0
Amitryptylina	+++	+++
Bupropion	+	0
Citalopram	0	0
Doksepina	+	++
Duloksetyna	0	0
Fluoksetyna	0	0
Fluwoksamina	+	0
Klomipramina	+++	++
Mianseryna	+	0
Mirtazapina	0	0
Moklobemid	+	0
Paroksetyna	+	0
Reboksetyna	+	+
Escitalopram	0	0
Sertralina	0	0
Trazodon	0	+
Wenlafaksyna	0	++
Wortiooksetyna	0	0

0 – działanie minimalne lub brak; + – nasilenie łagodne; ++ – nasilenie umiarkowane;

postępów leczenia co 2–6 tygodni (tab. 8.1). Konieczna jest również kontrola i zapobieganie powikłaniom leczenia przeciwdepresyjnego, takim jak: hiponatremia, powikłania krwotoczne, zespół serotoninowy, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, polekowe uszkodzenie wątroby, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym.

niepożądane			
Nudności	Nadmierna sedacja	Zaburzenia seksualne	Wzrost masy ciała
0	0	0	0
++	+++	++	++
+	0	0	0
+++	0	++	0/+
++	++	++	++
++	0/+	++	0
++	0	++	0
+++	0	+	0
++	++	+++	++
0	+++	+	++/+++
0	++	++	++/+++
+	0	0/+	0
++	0	+++	0/++
+	0	0	0
+++	0	++	0/+
++	0	++	0
+	+ / ++	0	0
++	0/+	++	0
+++	0	0	0

+++ – działanie znaczne

Hiponatremia – ogólna charakterystyka [35,62–67]

Charakterystyka hiponatremii

- Spadek stężenia sodu w osoczu poniżej 135 mmol/l
- Często nawraca
- Może rozwinąć się w każdym momencie, ale najczęściej w 3–4 pierwszych tygodniach leczenia LPD
- Po LPD rozwija się najczęściej w następstwie nieprawidłowego, nadmiernego uwalniania hormonu antydiuretycznego (ADH)

Objawy hiponatremii

(hiponatremia może być również bezobjawowa)

NIEWIELKA HIPONATREMIA I/LUB POWOLI NARASTAJĄCA:

- | | |
|-----------------------------|--|
| • bóle głowy | • objawy z przewodów pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki) |
| • osłabienie, spadek napędu | |
| • hiporefleksja | |

ZNACZNA HIPONATREMIA I/LUB SZYBKO NARASTAJĄCA:

- | | |
|-------------------------|----------------------------------|
| • objawy jw. | • konfuzja |
| • ślinotok | • ogniskowe objawy neurologiczne |
| • zaburzenia widzenia | • drgawki |
| • pobudzenie | • ataksja |
| • drżenia mięśniowe | • śpiączka |
| • zaburzenia orientacji | |




Leczenie hiponatremii

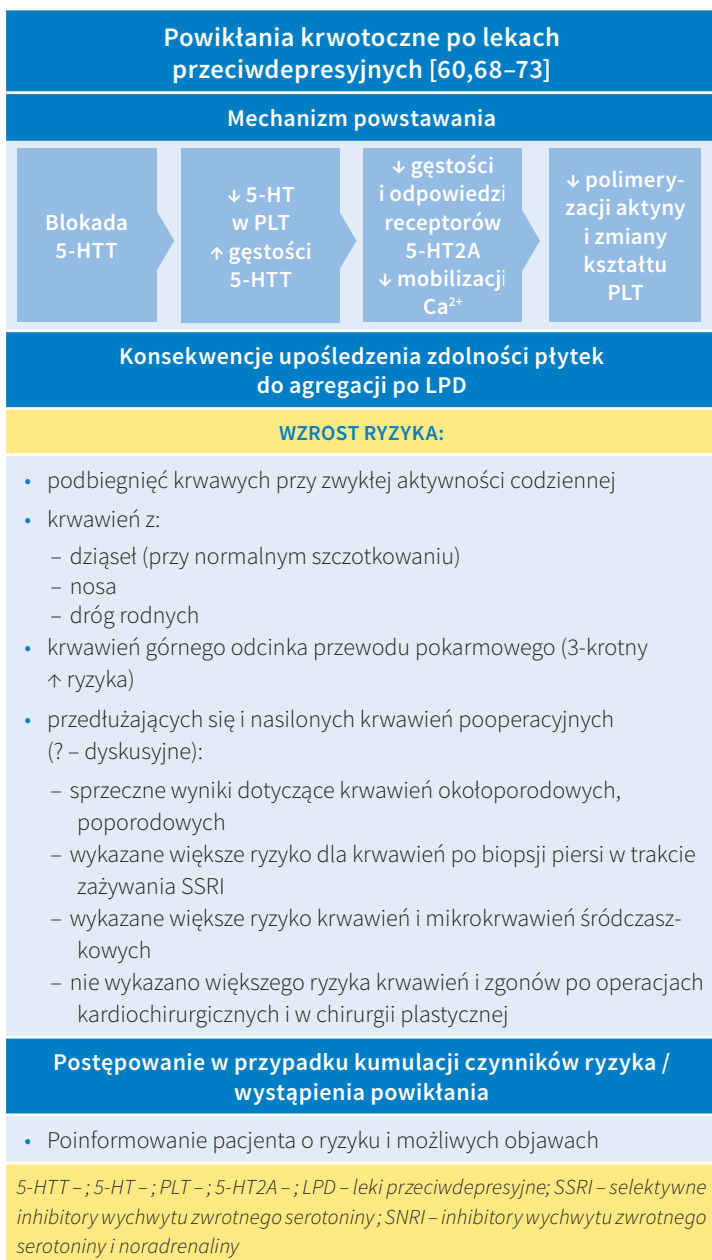
JEŻELI Na⁺ >125 mmol/l, A PROCES JEST POWOLNY:

- | | |
|---|---|
| • powolne odstawianie leku i monitorowanie poziomu sodu (normonatremia najczęściej w ciągu 2 tygodni) | • ograniczenie palenia |
| • zamiana na lek bezpieczniejszy | • ograniczenie przyjmowania płynów |
| | • dosalanie potraw, preparaty doustne zawierające sód |

JEŻELI Na⁺ <125 mmol/l LUB STAN NARASTA SZYBKO:

- wlewy *i.v.* stężonego NaCl (3%) – ostrożne wyrównywanie poziomu sodu (nie więcej niż **8–12 mmol/l/d!** i 1–2 mmol/l/h – ryzyko ciężkiego uszkodzenia OUN)

Hiponatremia – czynniki ryzyka [35,62–67]		
Wysokie ryzyko	Średnie ryzyko	Niskie ryzyko
czynniki ryzyka		
<p>Leki przeciwdepresyjne: SSRI</p> <p>Wenlafaksyna</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne: TLPD</p> <p>Moklobemid Paroksetyna Duloksetyna</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne: Bupropion Mirtazapina Reboksetyna Trazodon </p>
<p>CHOROBY/STANY</p> <p>Cukrzyca Hipotyreoza Niewydolność nerek Odwodnienie/przegrzanie Palenie papierosów POChP Polidypsja długotrwała Schizofrenia</p>	<p>INNE</p> <p>↓ masy ciała ↑ temperatury otoczenia Cięża Płec żeńska Stężenie Na⁺ w dolnej granicy normy</p>	<p>INNE LEKI </p> <p>Analgetyki opioidowe Ciprofloksacyna Cytostatyki Desmopresyna Diuretyki tiazydowe Inhibitory pompy protonowej Kotrimoksazol Kotrimoksazol chlorpropamid Leki przeciwpadaczkowe (głównie karbamazepina, mniej: walproinian, okskarbazepina) NLPZ Przeciwparkinsonowskie leki antycholinergiczne Tolbutamid Typowe LPP*</p>
<p>* – duże dawki typowych LPP, stosowane przez długi czas i w połączeniach z innymi lekami SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; LPP – leki przeciwdepresyjne </p>		



Postępowanie w przypadku kumulacji czynników ryzyka / wystąpienia powikłania (ciąg dalszy)

- W przypadku wystąpienia lub kumulacji czynników ryzyka – zamiana na lek o mniejszym ryzyku:
 - o podobnym profilu klinicznym: np. SSRI, SNRI → trazodon, wortioksetyna
 - o innym profilu klinicznym
- Osłona śluzówki przewodu pokarmowego: np. pantoprazol
- Ewentualna konsultacja specjalistyczna

Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych po lekach przeciwdepresyjnych [35,60]

Powinowactwo LPD do transportera serotoninowego

WYSOKIE: PAROKSETYNA > DULOKSETYNA > KLOMIPRAMINA > SERTRALINA > FLUOKSETYNA

ŚREDNIE: CITALOPRAM > TLPD (poza klomipraminą) > FLUWOKSAMINA > WENLAFAKSYNA

NISKIE: wortioksetyna, agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, bupropion, reboksetyna, maprotylina

INNE LEKI:

NLPZ

Leki przeciwpyłtkowe

Sterydy

Warfaryna

Acenokumarol

Cytostatyki

STANY/CHOROBY:

Starszy wiek, młodzież

Uszkodzenie wątroby

Anemia

Niedobór witaminy B₁₂, kwasu foliowego

Krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie

Skazy krwotoczne

LPD – leki przeciwdepresyjne; TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Zespół serotoninowy – charakterystyka [35,62,74–78]

Mechanizm powstawania

- Prawdopodobnie efekt nadmiernej aktywacji receptorów serotoninowych (5-HT₂, 5-HT_{1A}) w CSN i na obwodzie
- Postulowany również udział innych szlaków (glutaminergicznego, GABA-ergicznego, noradrenergicznego)

Ogólna charakterystyka

- Pojawia się i narasta w krótkim czasie od:
 - dołączenia lub zwiększenia dawki leku serotoninergicznego
 - dołączenia lub zwiększenia dawki leku, który podnosi stężenie leku serotoninergicznego (uwaga na leki hamujące izoenzym CYP450, biorący udział w metabolizmie leku serotoninergicznego!)
- Stanowi kombinację objawów psychopatologicznych, neurologicznych i wegetatywnych
- Obraz kliniczny jest nieswoisty i zróżnicowany – w procesie postawienia właściwej diagnozy najważniejsze są wywiad i duża dynamika rozwoju objawów
- Ważne: diagnostyka różnicowa i wykluczenie innych czynników
- Większość przypadków – łagodna (wówczas często nieleczone, nierozpoznane)

Obraz kliniczny – ewolucja objawów

CZĘSTO NA POCZĄTKU:

- biegunka, kurczowe bóle brzucha
- niepokój

RYZYKO POMYŁKI Z:

- zatruciem pokarmowym
- chorobą zakaźną

STOPNIOWO POJAWIAJĄ SIĘ:

- tachykardia
- łagodny wzrost RR
- wygórowanie odruchów
- poszerzenie źrenic
- przyspieszenie oddechu
- drżenia

RYZYKO POMYŁKI Z:

- nadużyciem środków psychostymulujących
- rozwijającym się delirium
- ośrodkowym zespołem antycholinergicznym

RR –

Zespół serotoninowy – charakterystyka [35,62,74–78] (ciąg dalszy)

Obraz kliniczny – ewolucja objawów (ciąg dalszy)

STOPNIOWO POJAWIAJĄ SIĘ:

- wzrost temperatury ciała >38°C
- podniecenie ruchowe
- przyspieszenie mowy

KOLEJNY ETAP:

- mioklonie
- drgawki
- sztywność mięśniowa
- hipertermia
- zlewne poty

ETAP SCHYŁKOWY CIĘŻKI:

- stan padaczkowy
- kwasica
- DIC
- zapaść krążeniowa
- niewydolność oddechowa
- ostra niewydolność nerek na tle rabdomiolizy
- zgon

RYZYKO POMYŁKI Z:

- „zespołem neurologicznym”
- złośliwym zespołem neuroleptycznym

Kryteria Sternbacha rozpoznania zespołu serotoninowego

1. Dodanie lub zwiększenie dawki leku serotoninergicznego w niedawnym czasie
2. Wykluczenie innych czynników mogących wywoływać objawy podobne do zespołu serotoninowego (zatrucia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, nadużycie lub odstawienie substancji)
3. Wykluczenie wprowadzenia w ostatnim czasie neuroleptyku lub zwiększenia jego dawki
4. Co najmniej 3 z poniższej listy objawów:
 - zaburzenia świadomości i orientacji
 - niepokój, agitacja

DIC (disseminated intravascular coagulation) – zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

Zespół serotoninowy – charakterystyka [35,62,74–78] (ciąg dalszy)

Kryteria Sternbacha rozpoznania zespołu serotoninowego (ciąg dalszy)

- mioklonie
- wygórowanie odruchów
- zlewne poty, dreszcze
- drżenia mięśniowe
- biegunka
- wzrost temperatury ciała >38°C
- zaburzenia koordynacji ruchowej

Leczenie zespołu serotoninowego

- Odstawienie leków o działaniu serotoninergicznym – **większość objawów (60–70%) ustępuje w ciągu 24 godzin od odstawienia leku** (z wyjątkiem leków ER i leków o długim T_{1/2})
- Na wszelki wypadek – odstawienie LPP (ryzyko pomyłki z NMS)
- Kontrola równowagi wodno-elektrolitowej i parametrów życiowych, zapewnienie odpowiedniej saturacji (>93%)
- **Unikanie fizycznego unieruchamiania pacjentów** – może ono wzmacniać aktywność mięśniową w związku z wrywaniem się pacjentów (narastanie kwasicy mleczanowej, rozpadu mięśni i hipertermii)
- W ciężkiej hipertermii – ochładzanie fizyczne, intubacja, zwiotczenie mięśni
- Leczenie farmakologiczne:
 - cyproheptadyna (Peritol):
 - 12–32 mg/d
 - dawka początkowa: 12 mg
 - następnie w razie braku efektu zwiększanie o 2 mg co 2 godziny
 - dawka podtrzymująca: 8 mg co 6 godzin
 - podanie benzodwuzepin (diazepam, lorazepam) celem redukcji podniecenia psychoruchowego i termogenezy

T_{1/2} – okres półtrwania; ER (extended-release) – przedłużone uwalnianie; LPP – lek przeciwpadaczkowy; NMS (neuroleptic malignant syndrome) – złośliwy zespół neuroleptyczny

Leki zwiększające przekąźnictwo serotonergiczne (ich połączenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego) [62]	
Grupa leków	Nazwy leków
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram i escitalopram
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)	wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina, amitryptylina
Inne leki przeciwdepresyjne	wortioksetyna, trazodon
Leki normotymiczne	kwas walproinowy, lit
Leki przeciwbólowe	tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
Leki przeciwmigrenowe	pochodne ergotaminy, tryptany
Antagoniści NMDA	dekstrometorfan
Leki przeciwwymiotne stosowane do ograniczenia nudności i wymiotów	metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Inhibitory monoaminooksydazy	moklobemid, selegilina, rasagilina
Antybiotyki	linezolid
Hormony	tyroksyna trójiodotyronina
Narkotyki	MDMA, LSD, kokaina
Leki i preparaty kupowane bez recepty	wyciąg z dziurawca, wyciąg z żeń-szenia, preparaty złożone stosowane w przeziębieniach i zawierające: triploidynę, bromfeniraminę, dekstrometorfan, difenhydraminę
<i>MDMA – 3,4-metylenodioksymetamfetamina; LSD – dietyloamid kwasu D-lizergowego</i>	

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej [60,79–82]

Mechanizm zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Przewlekły wpływ leków przeciwdepresyjnych na receptory serotoninowe oraz transporter serotoniny obecne na komórkach tkanki kostnej, mogący prowadzić do zmian ich aktywności.

	Osteoklast	Osteoblast	Osteocyty
Transporter 5-HT	X	X	X
Receptory 5-HT1A		X	X
Receptory 5-HT1B, 1D		X	
Receptory 5-HT2A/2C	X	X	X
Receptory 5-HT2B	X	X	

Czynniki ryzyka

- Wieloletnia terapia SSRI (w niektórych badaniach ryzyko SNRI = SSRI)
- Wiek >50 lat
- Wysokie dawki leków przeciwdepresyjnych (LPD)
- Leki podwyższające poziom prolaktyny (w tym LPD)
- Mniejsza waga u mężczyzn (<75–110 kg)
- Okres pomenopauzalny u kobiet
- Upadki w przeszłości
- Obecna osteoporoza

Konsekwencje

- Spadek gęstości kości
- Ryzyko złamań



Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

[60,79–82]

(ciąg dalszy)

Postępowanie

- W przypadku kumulacji czynników ryzyka – monitorowanie gęstości kości:
 - zmiana SSRI/SNRI na inny LPD o mniejszym ryzyku: np. **trazodol** i **ortazapina**
 - porada specjalistyczna
- Wykrywanie i leczenie:
 - hiperprolaktynemii
 - hiponatremii, polidypsji
- Zmiana stylu życia:
 - ograniczenie palenia
 - ograniczenie picia kawy
 - dieta
 - aktywność fizyczna
 - ekspozycja na światło słoneczne

Polekowe uszkodzenie wątroby [60]

Typologia

KOMÓRKOWE	CHOLESTATYCZNE	MIESZANE
ALT $\geq 2 \times$ ponad normę ALT:ALP ≥ 5	ALP $\geq 2 \times$ ponad normę ALT:ALP ≤ 2	ALT $\geq 2 \times$ ponad normę ALP $\geq 2 \times$ ponad normę ALT:ALP = 2–5
Czas trwania		
OSTRE	PRZEWLEKŁE	
do 3 miesięcy	powyżej 3 miesięcy	

Polekowe uszkodzenie wątroby [60] (ciąg dalszy)

Obraz kliniczny

Często bezobjawowe

Objawy:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- rozbicie
- żółtaczką
- ból brzucha
- świąd (cholestaza)

Czynniki ryzyka

- Łączenie leków o potencjale hepatotoksycznym
- Starszy wiek
- Nadużywanie alkoholu
- Płeć żeńska
- Wolny metabolizm wątrobowy w zakresie CYP450 2D6
- Długi okres półtrwania leku
- Duży efekt pierwszego przejścia leku
- Niewydolność nerek
- Otyłość
- Cięża

Najważniejsze leki, których stosowanie w leczeniu może wiązać się z występowaniem cech polekowego uszkodzenia wątroby

Substancje czynne stosowane w psychiatrii:

- Agomelatyna
- Bupropion
- Donepezil
- Duloksetyna
- Fenotiazyna
- Haloperydol
- Karbamazepina
- Klozapina
- Kwetiapina

Inne substancje/leki:

- Alkohol etylowy
- Amfetamina
- Amoksycylina + klawulanian
- Dibenzoksazepina
- Kaptopryl
- Kofeina
- Kokaina
- Lotne rozpuszczalniki
- Makrolidy
- MDMA

Polekowe uszkodzenie wątroby [60] (ciąg dalszy)

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrygina • Leki trójpierścieniowe • Memantyna • Mianseryna • Mirtazapina • Moklobemid • Naltrekson • Olanzapina • Pregabalina • Sertralina • Trazodon • Walprioniany • Wenlafaksyna | <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ • Opioidy • Paracetamol • Sok grejpfrutowy • Statyny • Sterydy • Tamoksyfen |
|--|--|

Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG [60,62]

Kardiologiczne

- bradykardia
- Choroba niedokrwienna serca
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- Zapalenie mięśnia sercowego
- Przerost lewej komory
- Wcześniejsze występowanie u pacjenta wydłużenia odstępu QT
- Występowanie w rodzinie: wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, *torsade de pointes*

Farmakologiczne


- Stosowanie i łączenie leków mogących wydłużać odstępn QT
- Stosowanie leków moczopędnych wpływających znacząco na równowagę wodno-elektrolitową (np. tiazidy)
- Hipokaliemia
- Hipokalcemia
- Hipomagnezemia

Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG [60,62] (ciąg dalszy)

Inne

- Duży stres
- Wysiętek fizyczny
- Płeć żeńska
- Podeszły wiek
- Znaczące niedożywienie
- Genetycznie uwarunkowany wolny metabolizm leków
- Historia ciężkiego nadużywania alkoholu lub innych substancji
- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby
- Przymus bezpośredni

Leki psychiatryczne, które mogą wydłużać odstęp QT

Leki przeciwdepresyjne	TLPD > bupropion, citalopram, escitalopram, trazodon , venlafaksyna, moklobemid 
Leki przeciwpsychotyczne	Sertindol, haloperydol > kwetiapina, zyprazydon, klozapina, olanzapina, amisulpryd, sulpiryd, rysperydon, flupentiksol
Leki normotymiczne	Lit, karbamazepina
Inne	Hydroksyzyna
Inne leki, które mogą wydłużać odstęp QT w zapisie EKG	
Anestetyki	Enfluran, izofluran, halotan
Antybiotyki	Ampicylina, azytromycyna, erytromycyna, ketokonazol, klarytromycyna, metronidazol, mikonazol, pentamidyna, trimetoprim, sulfometoksazol, cyprofloksacyna

Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG [60,62] (ciąg dalszy)	
Inne leki, które mogą wydłużyć odstęp QT w zapisie EKG (ciąg dalszy)	
Diuretyki	Indapamid
Leki gastrokinetyczne i przeciwwymiotne	Cyzapryd, dimenhydrinat, domperidon, metoklopramid
Leki antyarytmiczne	Amiodaron, chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, sotalol, bretylium
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna, difenhydramina
Inne	Amantadyna, sildenafil, tamoksifen, metadon, cyklosporyna

9

Monitorowanie efektywności leczenia

Monitorowanie efektywności leczenia oraz obserwacja pacjenta pod kątem występowania zjawiska lekooporności stanowią istotny element terapii depresji. W razie potrzeby pozwalają na wdrożenie odpowiedniego postępowania mającego na celu potencjalizację leczenia.



Reguła ABCD wykluczenie lekooporności rzekomej [83,84]

A ADEKWATNOŚĆ TERAPII

OCEŃ ADEKWATNOŚĆ:

- dawki leku
- doboru leku do profilu klinicznego choroby
- doboru leku pod kątem możliwych interakcji obniżających jego skuteczność (np. obecność induktorów enzymatycznych lub leków „depresjogennych”)
- czasu trwania leczenia

OCEŃ WSKAZANIA DO WPROWADZENIA:

- psychoterapii
- terapii EW

B BEHAWIORALNE I ZEWNĘTRZNE CZYNNIKI PODTRZYMUJĄCE CHOROBE

OCEŃ OBECNOŚĆ ORAZ WPŁYW NA PRZEBIEG LECZENIA TAKICH CZYNNIKÓW JAK:

- utrata
- stresujące, a niekiedy pozytywne wydarzenia życiowe, wymagające szczególnej adaptacji
- problemy w relacjach rodzinnych i partnerskich
- problemy ekonomiczne i zawodowe
- wykorzystywanie objawów choroby do kontroli otoczenia

Reguła ABCD wykluczenie lekooporności rzekomej **[83,8]**

(ciąg dalszy)

<p>C COMPLIANCE</p>	<p>ZBADAJ OBECNOŚĆ TAKICH ZJAWISK JAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewystarczająca edukacja pacjenta nt. zagadnień związanych z leczeniem • niestosowanie się do zaleceń lekarza, w tym przyjmowanie leku w sposób nieregularny i o niewłaściwych porach • lęk pacjenta przed działaniami niepożądanymi oraz ich nieakceptacja • lęk pacjenta przed stygmatyzacją wynikającą z leczenia psychiatrycznego
<p>D DIAGNOZA</p>	<p>PONOWNIE ZWERYFIKUJ DIAGNOZĘ POD KĄTEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecności cech zaburzenia dwubiegunowego • obecności współwystępujących innych zaburzeń psychicznych, których nieleczenie może negatywnie wpływać na efekty leczenia depresji (zaburzenia lękowe, obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia osobowości, nadużywanie oraz uzależnienie od substancji) • obecności chorób somatycznych, które mogą wiązać się z nasileniem lub indukowaniem objawów depresyjnych

Strategie potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego **[4,9,35,83]**

<p>Zwiększenie dawki leku przeciwdepresyjnego</p>	<p>NAJBARDZIEJ WSKAZANE, KIEDY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcja na leczenie jest dobra, ale niepełna • tolerancja leku jest dobra • dotychczasowe dawki były nieadekwatnie małe
--	--

Strategie potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego [4,9,35,83] (ciąg dalszy)

Zamiana na inny lek przeciwdepresyjny

NAJBARDZIEJ WSKAZANA, KIEDY:

- nie ma wyraźnej reakcji na leczenie wcześniejszym LPD
- występują nasilone lub nieakceptowane przez pacjenta działania niepożądane po wcześniejszym LPD
- **istnieje ryzyko politerapii** (np. **pacjenci** w podeszłym wieku, liczne współistniejące choroby somatyczne, wysokie ryzyko interakcji lekowych)
- komplikacja schematu leczenia stwarza ryzyko pogorszenia współpracy i zdolności pacjenta do stosowania się do zaleceń

Zamiana na inny lek przeciwdepresyjny

UWAGA NA RYZYKO:

- pojawienia się objawów odstawiennych w trakcie przerywania podawania wcześniejszego leku (dotyczy zwłaszcza: wenlafaksyny, duloksetyny, paroksetyny, rzadziej: sertraliny, escitalopramu, citalopramu, leków trójpierścieniowych)
- wystąpienia objawów „z odbicia” przy odstawianiu LPD o działaniu antycholinergicznym (np. TLPD): ból głowy, niepokój motoryczny, biegunka, nudności, wymioty
- nakładania się na siebie działania leku odstawianego i wprowadzanego oraz wynikające z tego ryzyko zespołu serotoninowego i kumulacji działań niepożądanych (największe ryzyko, kiedy lekiem odstawianym jest fluoksetyna)
- interakcji farmakokinetycznych (np. zwiększony lub obniżony poziom leku we krwi ze względu na zmieniony metabolizm przez poprzedni LPD)

LPD – leki przeciwdepresyjne; TLPD – trójkycliczne leki przeciwdepresyjne

Strategie potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego [4,9,35,83] (ciąg dalszy)

**Potencjalizacja
leczenia
przeciwdepresyjnego
innym LPD
lub
preparatem,
który nie jest LPD
(augmentacja)**

NAJBARDZIEJ WSKAZANA, KIEDY WYSTĘPUJE CZĘŚCIOWA ODPOWIEDŹ NA WCZEŚNIEJSZY LPD:

- szansa na szybszy efekt terapeutyczny
- możliwość szerszego działania na objawy prezentowane przez pacjenta (objawy psychiatryczne, zaburzenia snu, apatia, pobudzenie) – w tym na objawy zaburzeń współwystępujących z epizodem depresyjnym (np. zaburzenia jedzenia, zaburzenia lękowe, zespół stresu pourazowego, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne)
- możliwość uzyskania dodatkowego działania zabezpieczającego przed nawrotem lub zaostrzeniem
- możliwość redukcji nasilenia niektórych działań niepożądanych

UWAGA NA RYZYKO:

- interakcji
- kumulacji działań niepożądanych
- komplikacji schematu leczenia
- wzrostu kosztów leczenia

LPD – leki przeciwdepresyjne

Augmentacja – różne opcje [4,9,35,83]	
Skuteczność	Strategia – dodanie
Najlepiej udokumentowana	Lit > trójiodotyronina, atypowe LPP*
Możliwa	<ul style="list-style-type: none"> • Amantadyna • Bupiron • Cynk • DHEA • Estrogeny • Inhibitory steroidogenezy • Karbamazepina • Ketamina • Kwas foliowy • Kwasy tłuszczowe omega-3 • Lamotrygina • Modafinil • Pindolol • Pramipeksol • Psychostymulanty • S-adenosyl-L-metionina • Lewotyrosyna • Tryptofan • Witamina B₁₂
<p>* arypiprazol, kwetiapina, olanzapina, rysperydon, zyprzydon LPP – leki przeciwpsychotyczne; DHEA – dehydroepiandrosteron</p>	

**Łączenie leków przeciwdepresyjnych
w celu potencjalizacji.
Wybrane strategie [4,9,35]**

Strategia	Uwagi
SSRI/SNRI/ wortioksetyna + trazodon (≤150 mg/d)/ agomelatyna/ mirtazapina/ mianseryna	<p>POTENCJALNA MOŻLIWOŚĆ UZYSKANIA DODATKOWYCH KORZYŚCI W POSTACI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcji zaburzeń snu indukowanych przez SSRI/SNRI • redukcji zaburzeń seksualnych indukowanych przez SSRI/SNRI • redukcji nasilenia innych działań niepożądanych generowanych przez SSRI/SNRI (np. zaburzenia z przewodu pokarmowego) • dodatkowego działania przeciwlękowego i nasennego, uspokajającego
SSRI/SNRI/ wortioksetyna + trazodon (≤150 mg/d)/ agomelatyna/ mirtazapina/ mianseryna	<p>UWAGA NA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wzrostu masy ciała po mianserynie, mirtazapinie • ryzyko kumulowania się efektu hepatotoksycznego (zwłaszcza agomelatyna) • ryzyko zespołu serotoninowego, zwłaszcza w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • stosowania dawek trazodonu >150 mg • połączenia mirtazapina + fluwoksamina
<p><i>SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne</i></p>	

**Łączenie leków przeciwdepresyjnych
w celu potencjalizacji.
Wybrane strategie [4,9,35]
(ciąg dalszy)**

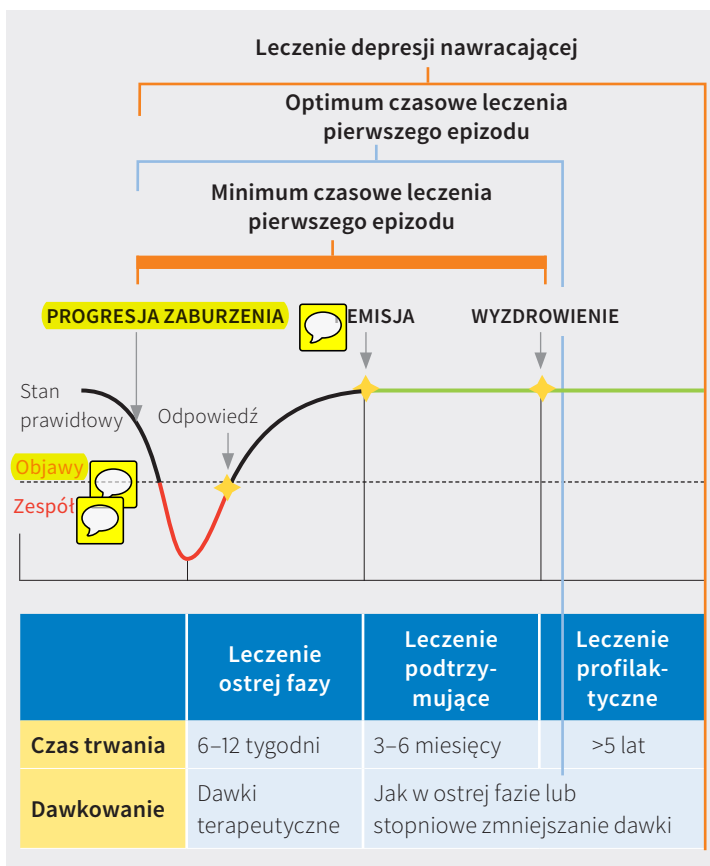
Strategia	Uwagi
SSRI/SNRI + bupropion	<p>POTENCJALNA MOŻLIWOŚĆ UZYSKANIA DODATKOWYCH KORZYŚCI W POSTACI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcji zaburzeń seksualnych indukowanych przez SSRI/SNRI • poprawy napędu, energii, funkcji poznawczych • redukcji męczliwości, senności • redukcji apetytu u osób, które reagują jego zwiększeniem po SSRI/SNRI
SSRI + reboksetyna	<p>POTENCJALNA MOŻLIWOŚĆ UZYSKANIA DODATKOWYCH KORZYŚCI W POSTACI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawy napędu, energii, funkcji poznawczych • redukcji męczliwości, senności
Amitryptylina/ doksepina + SSRI	<p>UWAGA NA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność redukcji dawki TLPD, ze względu na niebezpieczeństwo znacznego wzrostu poziomu we krwi i związane z nim ryzyko działań niepożądanych i zespołu serotoninowego • wpływ kombinacji lekowej na przewodnictwo w mięśniu sercowym i konieczność kontroli QTc (zwłaszcza w przypadku citalopramu/ escitalopramu)

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

10

Odpowiedni czas terapii

Odpowiedni czas terapii jest konieczny w przypadku leczenia depresji [1,83]. Leczenie ostrej fazy depresji powinno trwać minimum 6 tygodni. W poniższej rycinie schematycznie zilustrowano optymalny czas terapii depresji.



Literatura

1. Dudek D. Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych (red. Jarema M). Via Medica, Gdańsk 2011: 48–53.
2. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 16): 5–9.
3. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Raccagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83–91.
4. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
5. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 2003; 289: 3152–3160.
6. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161–178.
7. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 292–302.
8. Anderson IM. Drug treatment of depression: reflections on the evidence. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003; 9: 11–20.
9. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME. *Treating depression effectively*. Martin Dunitz, Nowy Jork–Londyn 2007.
10. Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, Zwinderman AH, Rooijmans HG. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med* 1998; 28: 731–735.
11. Keller MD, Lavori P, Mueller T, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809–816.
12. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50: 97–108.
13. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1501–1504.
14. Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1411–1417.
15. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, Markowitz JC, Schlager DS, Korstein SG, Davis SM, Harrison WM, Keller MB. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 608–619.
16. Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, VonKorff M, Katon WJ, Hylan TR. Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 153–162.

17. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 104–109.
18. Donoghue J, Hylan TR. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry* 2001; 42: 9–17.
19. ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków–Warszawa 1998.
20. Dudek D, Siwek M. Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W: Choroba afektywna dwubiegunowa. Wyzwania diagnostyczne (red. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2012: 37–53.
21. Goodwin G, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen CL, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March, 2007. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18: 535–549.
22. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines of bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10: 144–152.
23. Siwek M, Dudek D, Rybakowski J. Diagnostyka kliniczna choroby afektywnej dwubiegunowej. Proces dochodzenia do rozpoznania. W: Choroba afektywna dwubiegunowa. Wyzwania diagnostyczne (red. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2012: 65–102.
24. Swann AC, Geller B, Post RM, Altshuler L, Chang KD, Delbello MP, Reist C, Juster IA. Practical clues to early recognition of bipolar disorder: a primary care approach. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 15–21.
25. Cooke RG, Robb JC, Young LT, Joffe RT. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996; 39: 93–97.
26. Young LT, Bagby RM, Cooke RG, Parker JD, Levitt AJ, Joffe RT. A comparison of Tridimensional Personality Questionnaire dimensions in bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res* 1995; 58: 139–143.
27. Janowsky DS, Morter S, Hong L, Howe L. Myers Briggs Type Indicator and Tridimensional Personality Questionnaire differences between bipolar patients and unipolar depressed patients. *Bipolar Disord* 1999; 1: 98–108.
28. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl 1): S5–S30.
29. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68–73.
30. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3: 325–334.
31. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. PZWL, Warszawa 2005.
32. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, Oxford 2007.
33. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. W: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6th ed. (red. Caplan HI, Sadock BJ). Williams & Wilkins 1995: 1123–1152.
34. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: *Psychiatria*, tom II: *Psychiatria kliniczna* (red. Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J). Elsevier, Wrocław 2011: 305–376.
35. Bazire S. *Psychotropic drug directory* 2014. Lloyd–Reinhold Communications, Norwich, UK 2014.

36. Siwek M, Woron J. Interakcje leków normotymicznych. W: Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne (red. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2013: 295–313.
37. Trąbka-Kostka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
38. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Essentials of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, London 2006.
39. Charakterystyka produktu leczniczego: agomelatyna.
40. Charakterystyka produktu leczniczego: amitryptylina.
41. Charakterystyka produktu leczniczego: bupropion.
42. Charakterystyka produktu leczniczego: citalopram.
43. Charakterystyka produktu leczniczego: escitalopram.
44. Charakterystyka produktu leczniczego: doksepina.
45. Charakterystyka produktu leczniczego: duloksetyna.
46. Charakterystyka produktu leczniczego: fluoksetyna.
47. Charakterystyka produktu leczniczego: fluwoksamina.
48. Charakterystyka produktu leczniczego: klomipramina.
49. Charakterystyka produktu leczniczego: maprotylina.
50. Charakterystyka produktu leczniczego: mianseryna.
51. Charakterystyka produktu leczniczego: mirtazapina.
52. Charakterystyka produktu leczniczego: moklobemid.
53. Charakterystyka produktu leczniczego: paroksetyna.
54. Charakterystyka produktu leczniczego: reboksetyna.
55. Charakterystyka produktu leczniczego: sertralina.
56. Charakterystyka produktu leczniczego: tianeptyna.
57. Charakterystyka produktu leczniczego: trazodon.
58. Charakterystyka produktu leczniczego: wenlafaksyna.
59. Charakterystyka produktu leczniczego: wortiooksetyna.
60. Rabe-Jabłońska J, Pawelczyk T, Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania. Via Medica, Gdańsk 2010.
61. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Via Medica, Gdańsk 2010.
62. Siwek M, Woron J. Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. W: Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne (red. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2013: 267–294.
63. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618–1622.
64. Cawley MJ. Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 840–850.
65. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209–225.
66. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581–1589.
67. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c62–c73.

68. Kim DR, Pinheiro E, Luther JF, Eng HF, Dills JL, Wisniewski SR, Wisner KL. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *J Psychiatr Res* 2016; 73: 79–85.
69. Mahdanian AA, Looper KJ, Bacon SL, Mesurrolle B, Meterissian SH, Rej S. Serotonergic antidepressants and increased bleeding risk in patients undergoing breast biopsy. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 332–338.
70. Akoudad S, Aarts N, Noordam R, Ikram MA, Tiemeier H, Hofman A, Stricker BH, Vernooij MW, Visser LE. Antidepressant use is associated with an increased risk of developing microbleeds. *Stroke* 2016; 47: 251–254.
71. Gagne JJ, Polinski JM, Rassen JA, Fischer MA, Seeger JD, Franklin JM, Liu J, Schneeweiss S, Choudhry NK. Selective serotonin reuptake inhibitor use and perioperative bleeding and mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a cohort study. *Drug Saf* 2015; 38: 1075–1082.
72. Teo I, Song CT. Assessing the risks associated with antidepressant use in plastic surgery: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136: 1107–1019.
73. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015; 351: h3517.
74. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1139–1142.
75. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med* 2004; 62: 309–313.
76. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–713.
77. Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, Dvir D, Mayan H. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 367–370.
78. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635–642.
79. Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, Teitelbaum SL, Civitelli R, Müller DJ, Reynolds CF 3rd, Mulsant BH, Lenze EJ. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1434–1441.
80. Mohler J, Fain M, Chen Z, Lee JK, Thienhaus OJ. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 623–624.
81. Wang CY, Fu SH, Wang CL, Chen PJ, Wu FL, Hsiao FY. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporos Int* 2016; 27: 57–63.
82. Rauma PH, Pasco JA, Berk M, Stuart AL, Koivumaa-Honkanen H, Honkanen RJ, Hodge JM, Williams LJ. The association between major depressive disorder, use of antidepressants and bone mineral density (BMD) in men. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2015; 15: 177–185.
83. Dudek D. Postępowanie w depresji lekoopornej. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych (red. Jarema M). *Via Medica, Gdańsk* 2001: 56–63.
84. Ellison JM, Harney PA. Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship. *J Psychother Pract Res* 2000; 9: 7–17.



