

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Andrzej Wróbel

Amantadyna jako potencjalizator przeciwdepresyjnego działania
imipraminy

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Zięba

Pracę wykonano w: Klinice Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii
UJ CM

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Andrzej Zięba

Kraków, 2006

Dziękuję:

*Panu prof. dr hab. Andrzejowi Ziębie,
Kierownikowi Kliniki Psychiatrii Dorosłych CMUJ, mojemu Promotorowi,
za zachętę do pracy badawczej, pomoc i życzliwość;*

*Dr n. biol. Zofii Rogóż,
za cenne uwagi i pomoc w trakcie realizacji projektu;*

*Dr hab. n. med. Dominice Dudek oraz lek. med. Wojciechowi Datce,
za cenne uwagi w trakcie realizacji badań i pisanie niniejszej pracy.*

Spis treści

1. Wstęp	4
1.1. Efektywność leczenia przeciwdepresyjnego.....	4
1.2. Metody farmakologicznej potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego.....	10
1.3. Potencjalizacyjna aktywność amantadyny.....	28
1.4. Zastosowanie kliniczne amantadyny.....	53
2. Cel pracy	59
3. Metodyka	61
3.1. Badana grupa.....	61
3.2. Kryteria włączania i wyłączenia z badania.....	71
3.3. Procedura badania.....	75
3.4. Zastosowane narzędzia badawcze.....	78
3.5. Metody statystycznego opracowania wyników.....	79
4. Uzyskane wyniki	81
5. Omówienie wyników, dyskusja	98
6. Wnioski	104
7. Streszczenie	105
8. Summary	108
9. Piśmiennictwo	111
10. Aneks	146
10.1. Wykaz skrótów.....	147
10.2. Kwestionariusz Katamnesticzny.....	149
10.3. Karta Obserwacji Klinicznej Pacjenta (Case Report Form-CRF).....	152
10.4. Skala Depresji Hamiltona (HDRS).....	154
10.5. Skala Depresji Becka (BDI).....	157

1. Wstęp

1.1. Efektywność leczenia przeciwdepresyjnego

Skuteczność powszechnie stosowanej farmakoterapii depresji jest znacznie ograniczona. U około 15% pacjentów leczenie antydepresyjne pierwszego rzutu nie przynosi istotnych efektów klinicznych. U dalszych 25% odpowiedź jest niepełna lub obserwuje się wystąpienie objawów rezydualnych, które charakteryzują się znaczną opornością na dalsze leczenie. Zatem aż 40% pacjentów nie odpowiada w zadowalający sposób na pierwszą terapię przeciwdepresyjną. Leczenie drugiego rzutu przynosi zadowalającą poprawę stanu psychicznego u około 2/3 pacjentów tej grupy. U pozostałej 1/3 objawy depresyjne utrzymują się pomimo prawidłowo prowadzonej terapii drugiego rzutu, dochodzi do rozwoju lekooporności, stanowiącej niezwykle trudny problem terapeutyczny [129]. Odsetek pacjentów, u których objawy depresyjne o różnym nasileniu utrzymują się nieprzerwanie przez wiele lat (8-11) określany jest na 18% [128].

Efektywność farmakoterapii w oczywisty sposób koreluje z czasem trwania epizodu i warunkuje stopień uzyskiwanej poprawy. Zarówno obecność objawów rezydualnych [125, 126, 287], jak i wydłużanie się epizodu [173], mają bardzo niekorzystny wpływ na dalsze rokowanie, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu. Należy podkreślić, iż każdy kolejny nawrót zwiększa o 16-18% prawdopodobieństwo wystąpienia następnego [173, 256].

Analiza danych uzyskiwanych w badaniach dotyczących skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego wykazuje, iż objawy rezydualne pozostają u około 1/3 pacjentów. Najczęściej są to: różny stopień obniżenia nastroju, lęk, zaburzenia snu, męczliwość, redukcja zainteresowania otoczeniem i odczuwania przyjemności. Stwierdzono, że obecność objawów

rezydualnych powoduje 3-6 krotny wzrost liczby nawrotów choroby, a także 2-5 krotne skrócenie czasu trwania remisji [125, 126, 287].

Zaobserwowano, iż późniejsze chroniczne utrzymywanie się objawów depresyjnych jest dodatnio skorelowane z czasem trwania epizodu [173], a także nasileniem objawów depresyjnych i lękowych [128].

Wpływ stopnia nasilenia i czasu trwania objawów depresyjnych na dalsze rokowanie może wynikać ze zjawisk związanych z patogenezą chorób afektywnych. Depresja wywiera udowodniony wpływ neurodegeneracyjny. Jest ona rodzajem przewlekłego stresu, który prowadzi do chronicznej hiperkortyzolemii i redukcji sekrecji neurotrofin (BDNF, NGF, BCL-2) [93]. Zaobserwowano, iż neurodegeneracja jest szczególnie silnie widoczna w obrębie hipokampa. Jego objętość jest znacząco zmniejszona u osób depresyjnych w porównaniu do zdrowych. Redukcję objętości hipokampa obserwowano zarówno podczas występowania nasilonych objawów depresyjnych, wykorzystując rezonans magnetyczny (MRI), jak i pośmiertnie [161, 247]. Odnotowano także, iż istnieje logarytmiczna zależność pomiędzy redukcją objętości hipokampa a całkowitym czasem trwania choroby [150]. Uważa się, że nasilające się zmiany neurodegeneracyjne powstające w czasie przewlekania się objawów depresyjnych mogą być odpowiedzialne za powstawanie kolejnych nawrotów choroby, które zwrótnie będą pogłębiać neurodegenerację [93]. Obserwacje te wskazują na potrzebę poszukiwania coraz skuteczniejszych i szybciej działających modeli farmakoterapii depresji.

W praktyce klinicznej niejednokrotnie widoczne jest, iż nawroty często są dłuższe niż okresy poprawy. Fakt ten został bardzo jaskrawo uwidoczniiony w badaniu Judda i wsp., którzy w grupie 431 pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji przeprowadzili 12 letnią prospektywną obserwację nasilenia objawów afektywnych. W okresie tym tylko przez 41.5% czasu pacjenci byli w dobrej jakościowo remisji. Objawy dużej depresji występowały

w ciągu 15.3% czasu obserwacji. Przez 26.7% czasu obserwowano objawy małej depresji lub dystymii, a przez 16.5% objawy subkliniczne [124]. Oczywistym jest, iż tak znaczna nawrotowość dużej depresji niejednokrotnie wiąże się z postępującą inwalidyzacją pacjentów i niemożnością prawidłowego funkcjonowania w życiu prywatnym i zawodowym.

W rozważaniach dotyczących roli efektywnego leczenia depresji nie sposób nie wspomnieć o dużym rozpowszechnieniu tej choroby. Według Pużyńskiego przybliżone rozpowszechnienie nawracających zaburzeń depresyjnych można oszacować na około 10% [213]. Według danych amerykańskich z lat 2001 i 2002 rozpowszechnienie dużej depresji występującej w ciągu całego życia w populacji ogólnej należy szacować na 16.2% (32.6-35.1 miliona dorosłych Amerykanów). To samo rozpowszechnienie liczone w okresie 1 roku wyniosło 6.6% (13.1-14.2 miliona dorosłych Amerykanów) [130].

Duże rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych powoduje, iż stają się one niezwykle trudnym problemem społecznym powodując istotne konsekwencje ekonomiczne. Zdaniem Światowej Organizacji Zdrowia zaburzenia depresyjne jednobiegunowe stały się na terenie USA najczęstszą medyczną przyczyną pogorszenia funkcjonowania społecznego (w Europie są na trzecim miejscu po chorobie niedokrwiennej serca i chorobach naczyniowych mózgu) [290]. Z drugiej strony niemalże wszystkie osoby dotknięte depresją (96.9%) obserwują u siebie pogorszenie funkcjonowania w wymiarze osobistym lub zawodowym [130]. Obecność objawów depresyjnych powoduje znaczący wzrost absencji w pracy, a także spadek jej wydajności. Osoby dotknięte depresją często tracą zdolność funkcjonowania na współczesnym wymagającym rynku pracy. Zjawiska te dobrze ilustrują wyniki uzyskane w badaniu przeprowadzonym w grupie 1127 amerykańskich pracowników. Wykazano w nim, iż u osób dotkniętych depresją średnia tygodniowa absencja w pracy wynosi 5.6 godziny. W grupie kontrolnej wynosiła ona znacząco mniej – 1.5 godziny. Sumaryczne roczne koszty

wynikającej z depresji zmniejszonej produktywności zostały oszacowane w USA na 44.01 miliarda dolarów [264].

Poszukiwania dotyczące poprawy skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego doprowadziły do ścisłego zdefiniowania stanów, w których farmakoterapia nie przynosi zadowalających rezultatów. W 1974r. została zaproponowana przez Światowe Towarzystwo Psychiatryczne jedna z pierwszych definicji lekooporności depresji, której podstawowe założenia są powszechnie akceptowane do chwili obecnej. Lekooporność depresji zdefiniowano jako brak odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu 4-6 tygodniowej terapii co najmniej 150mg imipraminy lub równoważnego jej innego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego [306].

Rush i Thase stworzyli stosowaną obecnie powszechnie skalę lekooporności, zawierającą następujące stopnie [282]:

0. stosowana dotychczas terapia prowadzona była w sposób nieprawidłowy,
1. zaobserwowano nieskuteczność jednej prawidłowo przeprowadzonej kuracji – czas terapii wynosił 4 – 6 tygodni, stosowano terapeutyczne dawki leków,
2. zaobserwowano nieskuteczność dwóch kolejnych, prawidłowo przeprowadzonych kuracji, w których stosowano antydepresanty o różnych mechanizmach działania,
3. stopień drugi + niepowodzenie jednej potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego – np. prowadzonej przez dołączenie do tymoleptyku soli litu lub hormonów tarczycy,
4. stopień trzeci + niepowodzenie drugiej potencjalizacji,
5. stopień czwarty + niepowodzenie wstrząsów elektrycznych.

W badaniach klinicznych prowadzonych nad depresją lekooporną stosowany jest najczęściej drugi stopień powyższej skali [106].

Obecnie definicja depresji lekoopornej jest poszerzana o nowe istotne elementy. Rybakowski zwraca uwagę, iż do jej rozpoznania konieczne jest wykluczenie szeregu

czynników, które mogą przyczyniać się do pojawienia się zjawiska rzekomej lekooporności. Należą do nich: podawanie leków przeciwdepresyjnych w zbyt małych dawkach, zbyt krótki czas farmakoterapii (mniej niż 4 – 6 tygodni), niesystematyczne przyjmowanie leków przez pacjentów, obecność nierozpoznanej do tej pory współwystępującej choroby somatycznej, która może nasilać lub imitować objawy psychopatologiczne, przyjmowanie leków niepsychiatrycznych, które mogą obniżać nastrój lub zmniejszać efektywność leków przeciwdepresyjnych. Innymi ważnymi czynnikami mogą być uzależnienie od alkoholu lub środków psychoaktywnych, obecność istotnych problemów psychologicznych i socjologicznych, których nie da się rozwiązać w krótkim czasie, wykorzystywanie przez pacjenta objawów depresyjnych do kontroli otoczenia. W trakcie diagnozowania depresji należy ponadto zwrócić uwagę na te jej odmiany, które z reguły nie reagują na rutynowe leczenie i już od samego początku wymagają specyficznej terapii (np. depresja psychotyczna i depresja krótkotrwała, nawracająca). Dopiero po uwzględnieniu wszystkich wyżej wymienionych czynników możliwe jest rozpoznanie prawdziwej lekooporności [229].

W sytuacji jej stwierdzenia proponowane są następujące warianty dalszego postępowania farmakoterapeutycznego:

1. Zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego (metoda ta dotyczy głównie leków trójpierścieniowych i wenlafaksyny).
2. Zamiana dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na preparat o innym mechanizmie działania [160].
3. Zamiana dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na inny preparat z tej samej grupy leków (Metoda ta bywa stosowana głównie w przypadku selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, ale może być również stosowana w odniesieniu do innych grup tymoleptyków, ze szczególnym uwzględnieniem leków trójpierścieniowych.).

4. Dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego o odmiennym mechanizmie działania (połączenia: SSRI + mirtazapina/mianseryna, SSRI + TLPD, SSRI lub wenlafaksyna + bupropion, wenlafaksyna + mirtazapina/mianseryna, SSRI + reboksetyna, SSRI + trazodon, wenlafaksyna + trazodon) [129, 260].
5. Zastosowanie krótkiej przerwy w podawaniu leku – *drug holiday* lub zmniejszenie dawki dotychczas stosowanego leku, jeżeli przekroczyła ona zakres okna terapeutycznego. Jest to postępowanie najslabiej udokumentowane i budzące wiele kontrowersji związanych głównie z możliwością pogorszenia się stanu psychicznego w sytuacji redukcji stosowanej farmakoterapii.
6. Potencjalizacja terapii przeciwdepresyjnej (Różnorodne metody potencjalizacyjne przedstawiono w podrozdziale: 1.2. Metody farmakologicznej potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego - strona 10. Przesłanki przemawiające za efektywnością potencjalizacyjną amantadyny zostały szczegółowo omówione w podrozdziale: 1.3. Potencjalizacyjna aktywność amantadyny – strona 28.) [6, 12, 28, 129, 231].

Podsumowując należy stwierdzić, iż efektywne leczenie depresji, zapobiegające rozwojowi lekooporności, maksymalnie skracające czas trwania epizodu chorobowego i prowadzące do osiągnięcia pełnej remisji ma podstawowe znaczenie dla dalszego przebiegu choroby. Skuteczność terapii ma ogromny wpływ na dalsze życie pacjenta. W szerszym kontekście efektywne leczenie depresji zapobiega jej poważnym konsekwencjom społecznym. Wśród licznych koncepcji farmakoterapii lekoopornych epizodów depresyjnych na szczególną uwagę zasługuje potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego. Jest ona definiowana jako łączne stosowanie leku przeciwdepresyjnego wraz z substancją

potencjalizującą jego działanie antydepresyjne. Potencjalizatory mogą wykazywać samodzielne działanie przeciwdepresyjne, mogą także być jego pozbawione. Interakcja pomiędzy lekiem przeciwdepresyjnym a potencjalizatorem dokonuje najczęściej się poprzez oddziaływania o charakterze farmakodynamicznym. Wydaje się, iż prezentowana praca, będąca próbą rejestracji potencjalizacyjnych efektów amantadyny powinna być rozpatrywana w szerokim kontekście różnorodnych, stosowanych obecnie metod potencjalizacji.

1.2. Metody farmakologicznej potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego

Wydaje się, iż spośród wszystkich metod potencjalizacyjnych na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie stabilizatorów nastroju (normotymików). Ich efektywność potwierdzają zarówno liczne badania, jak i codzienna praktyka kliniczna.

Lit, najstarszy ze znanych potencjalizatorów jest szczególnie przydatny przy wzmacnianiu działania przeciwdepresyjnego leków trójpierścieniowych. Jego efektywność i bezpieczeństwo stosowania stały się przedmiotem licznych badań. Spośród wszystkich potencjalizatorów lit wydaje się być substancją o najlepiej udowodnionej skuteczności [265].

Mechanizmy psychofarmakologicznej aktywności litu nie są do końca poznane. Trudno zatem jednoznacznie opisać te mechanizmy, które odpowiedzialne są za jego działanie potencjalizujące leczenie przeciwdepresyjne. Stwierdzono, iż lit blokuje liczne enzymy neuronalne, w tym: monofosfatazę inozytolową, 1-fosfatazę polifosfatydyloinozytolową, cyklazę adenyłową, kinazę białkową C, kinazę syntazy glikogenowej, 1,6-bifosfatazę fruktozową, a także nukleotyduazy i fosfoglukomutazy. Zaobserwowano jego wpływ na syntezę kwasu arachidonowego i kaskadę drugich przekaźników (cAMP, trójfosforan inozytolu). Efekty te mają prowadzić do pobudzenia układu serotoninowego, co może być odpowiedzialne za jego działanie przeciwdepresyjne i

przeciwagresywne [214, 228, 260]. Działanie litu może być wynikiem jego interakcji z receptorami 5-HT_{1B} [120]. Na poziomie procesów psychicznych lit zmniejsza przetwarzanie bodźców okołoprogowych. Efektem tego może być poprawa adaptacji do sytuacji stresowych, które wywołują nawroty depresji [228].

Uważa się, iż przyczyną lekooporności mogą być również zaburzenia aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN). Podejmowane są próby wyjaśnienia związków pomiędzy działaniem potencjalizacyjnym litu a jego wpływem na układ endokrynologiczny. Zaobserwowano, iż nasilenie efektu przeciwdepresyjnego zachodzące w czasie podawania litu powoduje zwiększenie wydzielania ACTH i kortyzolu w odpowiedzi na stymulację CRH [41, 42]. Zjawisko to nie było znacząco związane ze stopniem poprawy stanu psychicznego, uznano zatem, iż nie może stanowić predyktora odpowiedzi na potencjalizację litem. Odmienne wyniki uzyskano w badaniu Suwalskiej i wsp. Odnotowano w nim wzrost poziomu kortyzolu u pacjentów lekoopornych, którzy nie zareagowali pozytywnie na potencjalizację litem. Spadek poziomu kortyzolu następował u osób, u których nastąpiła poprawa stanu psychicznego po dołączeniu litu do terapii [271].

Pomimo trudności w szczegółowym opisanu mechanizmów potencjalizacyjnej aktywności litu, jego wysoka efektywność wydaje się być bardzo dobrze udokumentowana. W przeprowadzonej metaanalizie Bauer i wsp. zebrali wyniki 9 badań obejmujących sumarycznie grupę 234 lekoopornych pacjentów, u których standardowe leczenie przeciwdepresyjne było potencjalizowane litem lub placebo (wszystkie badania były prowadzone z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, lit podawano w dawce: 250-1200mg/dz., uzyskiwano poziomy litu przekraczające 0.5mEq/l). Czas trwania potencjalizacji wynosił od 2 do 42 dni. Istotną poprawę stanu psychicznego zaobserwowano u 45% pacjentów leczonym litem, podczas gdy placebo przyniosło poprawę tylko u 18% przyjmujących go osób. Zdaniem autorów uzyskane wyniki uprawniają do uznania

potencjalizacji litem za metodę pierwszego rzutu w sytuacji niepowodzenia monoterapii depresji [27].

Lit wykazuje dużą skuteczność potencjalizacyjną także w grupach pacjentów prezentujących szczególnie silną, dobrze udokumentowaną lekooporność. Joffe i wsp. badali grupę 35 pacjentów, u których nie zaobserwowano poprawy stanu psychicznego po wcześniejszym, 5-cio tygodniowym leczeniu prowadzonym adekwatnymi dawkami imipraminy i dezipraminy. 18 osobom dołączono lit (dawka: 900-1200mg/dz., poziomy: 0.56-0.93mmol/l), a 16 placebo (podwójnie ślepa próba). Obserwacja trwała 2 tygodnie. Poprawę odnotowano u 50% pacjentów przyjmujących lit (9 pacjentów) i tylko u 19% osób otrzymujących placebo (3 pacjentów) [122].

Długotrwałe stosowanie litu skutecznie zapobiega nawrotom depresji lekoopornej. Zjawisko to zaobserwowano w grupie pacjentów, u których uzyskano remisję po 6-cio tygodniowym okresie efektywnej potencjalizacji litem. Osoby te (z zastosowaniem randomizacji, podwójnie ślepej próby i kontroli placebo) poddano dalszej 4-ro miesięcznej obserwacji w trakcie której nie zanotowano nawrotów w grupie litowej (dawki - węglan litu: 675-900mg/dz., siarczan litu: 990-1320mg/dz., poziomy: 0.5-1.0mmol/l), natomiast w grupie placebo wystąpiły one aż u 47% pacjentów [26]. Stwierdzono również, iż podawanie litu wraz z profilaktycznym leczeniem przeciwdepresyjnym powinno być kontynuowane przez okres co najmniej roku od efektywnej potencjalizacji [43].

Polskie badania zdecydowanie potwierdziły wysoką skuteczność litu w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Rybakowski i Matkowski przeprowadzili obserwację obejmującą grupę 51 pacjentów z rozpoznanej depresji endogennej w przebiegu choroby afektywnej jedno- (N=37) i dwubiegunowej (N=14). Należy podkreślić, iż wszystkie osoby włączone do badania prezentowały wysoki stopień lekooporności tj. brak efektów po zastosowaniu co najmniej 2 adekwatnych terapii przeciwdepresyjnych. Do wcześniejszego

leczenia (imipramina, amitryptylina, klomipramina, lofepramina, nortryptylina, fluoksetyna) dołączano lit w dawce 500–1500mg/dz. (poziomy 0.44–0.97mmol/l). Obserwacja trwała 28 dni. W jej końcowym punkcie u 28 osób (55%) zaobserwowano wystąpienie remisji, a u 20 (71%) spośród nich znacząca poprawa stanu psychicznego nastąpiła już w pierwszym tygodniu potencjalizacji litem [227].

Przedstawione dane dotyczące efektywności litu wydają się uprawniać do uznawania go za lek referencyjny w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Wyjątkiem pozostaje praca Nierenberga i wsp., którzy w 6-cio tygodniowej obserwacji potencjalizacyjnej aktywności litu i placebo podawanych z nortryptyliną (randomizacja, podwójnie ślepa próba), zaobserwowali wyższą aktywność placebo (Poprawa zdefiniowana jako redukcja o więcej niż 50% punktów w Skali Hamiltona wystąpiła u 20% osób z grupy placebo (N=17) i tylko u 12.5% osób otrzymujących lit (N=18).) [182].

Efekt potencjalizacyjny stabilizatorów nastroju będących pierwotnie lekami przeciwpadaczkowymi może wynikać z wykazywanego przez nie hamującego wpływu na tzw. rozniecanie (*kindling*). Zjawisko rozniecania może mieć istotne znaczenie w powstawaniu i nawrotowości epizodów afektywnych. Jego przyczyną jest podprogowa stymulacja określonych obszarów mózgu, mogąca prowadzić do niekontrolowanych i dysfunkcyjnych wyładowań neuronalnych [232].

Rozniecanie związane jest z zaburzeniem równowagi pomiędzy układem glutaminianergicznym a gabaergicznym. Leki przeciwpadaczkowe hamujące rozniecanie mogą działać poprzez blokadę przekaźnictwa glutaminergicznego (lamotrygina, walproinian) lub nasilenie transmisji gabaergicznej (karbamazepina, walproinian) [260].

Spośród wszystkich leków przeciwpadaczkowych najlepiej udowodniono aktywność potencjalizacyjną karbamazepiny. Jej efektywność stała się przedmiotem stosunkowo

niewielkiej ilości badań, jednakże obserwacje te charakteryzowały się dużą poprawnością metodologiczną, a uzyskiwane wyniki badawcze można uznać za jednoznaczne.

Odnotowano bardzo dobre efekty łączenia karbamazepiny z amitryptyliną i citalopramem [65, 263]. Bardzo interesujące badanie dotyczące efektywności potencjalizacyjnej karbamazepiny przeprowadzono w Klinice Psychiatrycznej w Poznaniu. Obserwacją objęto 59-ciu pacjentów opornych na standardowe leczenie przeciwdepresyjne. U osób tych stosowano wcześniej w terapeutycznych dawkach, przez odpowiedni okres czasu leki trójpierścieniowe (amitryptylina, imipramina, klomipramina, dezipramina, dibenzepina, doksepina), SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina), a także moklobemid lub mianserynę. Do kontynuowanego leczenia przeciwdepresyjnego dołączano na okres 4-rech tygodni karbamazepinę (N=28, 400–800mg/dz.) lub lit (N=31, 500-1500mg/dz.). Efektywność potencjalizacyjna karbamazepiny i litu była porównywalna, ich zastosowanie przyniosło poprawę stanu psychicznego u odpowiednio: 57% i 67% pacjentów [229, 230, 271].

Skuteczność potencjalizacyjną karbamazepiny potwierdza także codzienna praktyka kliniczna, gdzie jej wysoka efektywność jest szczególnie widoczna wśród pacjentów prezentujących objawy organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Wydaje się, iż w drugiej kolejności należy wspomnieć o rosnącej liczbie danych dotyczących aktywności potencjalizacyjnej lamotryginy. Wykazała ona skuteczność istotnie wyższą od placebo w potencjalizacji i przyspieszaniu działania przeciwdepresyjnego paroksetyny [183]. Interesujące wyniki uzyskano stosując połączenie lamotryginy (dawka końcowa – 100mg/dz.) z fluoksetyną (20mg/dz.) lub placebo u pacjentów (N=23) opornych na co najmniej jedną wcześniejszą kurację przeciwdepresyjną (stosowano randomizację i podwójnie ślełą próbę). Poprawa stanu psychicznego rejestrowana po 6-ciu tygodniach skalą CGI była znacząco lepsza w grupie przyjmującej lamotryginę (lamotrygina – 2.15 ± 1.28 ,

placebo – 3.40 ± 1.17 , $p=0.0308$) [25]. Wyniki potwierdzające skuteczność potencjalizacyjną lamotryginy uzyskano także w dwóch badaniach retrospektywnych, w których obserwowano efektywność dołączania lamotryginy do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego [24, 220].

Spośród wszystkich stabilizatorów nastroju stosunkowo najmniej danych przemawia za potencjalizacyjną skutecznością kwasu walproinowego. Wydaje się, że pomimo nielicznych obserwacji dotyczących jego efektywności nie może być on jednoznacznie uznawany za potencjalizator leczenia przeciwdepresyjnego [241, 242]. Z drugiej strony znaczna skuteczność potencjalizacyjna kwasu walproinowego jest często widoczna w codziennej praktyce klinicznej, co wskazuje na potrzebę dalszych badań mogących potwierdzić tego rodzaju obserwacje.

Podsumowując informacje dotyczące potencjalizacyjnej aktywności stabilizatorów nastroju można stwierdzić, iż ich skuteczność jest bardzo dobrze udokumentowana. Lit może być uznawany za lek referencyjny w potencjalizacji farmakoterapii opornych na leczenie epizodów depresyjnych. Również bardzo przekonujące są dane dotyczące karbamazepiny i lamotryginy. Natomiast ocena potencjalizacyjnej skuteczności kwasu walproinowego wymaga dalszych badań.

Drugą grupą substancji o bardzo interesującym spektrum działania potencjalizacyjnego są hormony i inhibitory steroidogenezy. Wydaje się, iż na szczególną uwagę zasługują hormony tarczycy. Wykazują one wpływ potencjalizacyjny i przyspieszają wystąpienie efektów leczenia przeciwdepresyjnego. Działania te, potwierdzone w wielu badaniach, dokonują się najprawdopodobniej dzięki nasileniu neurotransmisji serotonergicznej w strukturach korykalnych na skutek desyntyzacji somatodendrytycznych autoreceptorów 5-HT_{1A} oraz sensytyzacji postsynaptycznych receptorów serotoninowych [97].

Liczne badania potwierdziły zasadność stosowania hormonów tarczycy w depresji lekoopornej. Najlepiej udokumentowaną strategią postępowania jest dołączanie trójiodotyroniny do leków trójpierścieniowych. Goodwin i wsp. zastosowali trójiodotyroninę w grupie chorych (N=12) o szczególnie dobrze udokumentowanej lekooporności. Osoby te wcześniej nie zareagowały na długotrwałą (26-112 dni) terapię imipraminą lub amitryptyliną (150-300mg/dz.). Do tych leków dołączono trójiodotyroninę w dawce 25µg/dz. (10 osób) lub 50µg/dz. (2 osoby). Poprawa stanu psychicznego była widoczna już w czasie pierwszych 3 dni potencjalizacji, u 9-ciu pacjentów redukcja nasilenia objawów depresyjnych przyjęła charakter istotny statystycznie [90]. W przeprowadzonej w 1996r. metaanalizie 8 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących potencjalizacyjnej efektywności trójiodotyroniny (N=292) Aronson i wsp. odnotowali, iż odsetek popraw w grupach otrzymujących trójiodotyroninę był prawie dwukrotnie wyższy w porównaniu z grupami kontrolnymi [16].

Podjęto również próbę porównania aktywności potencjalizacyjnej trójiodotyroniny i tyroksyny. Zastosowano je w grupie pacjentów (N=40), u których objawy depresyjne były odporne na co najmniej 4 tygodniową terapię dezipraminą lub imipraminą (2.5-3mg/kg). Do leków tych na okres 3 tygodni dołączano trójiodotyroninę (N=19, 37.5µg/dz.) lub tyroksynę (N=21, 150µg/dz.). Istotną redukcję nasilenia objawów depresyjnych zaobserwowano u odpowiednio: 7 i 4 pacjentów, co może wskazywać na wyższą efektywność trójiodotyroniny [123].

Trójiodotyronina jest także stosowana jako środek przyspieszający działanie leków przeciwdepresyjnych. W przedstawionej w 2001r. metaanalizie tego rodzaju badań Altshuler i wsp. podsumowali wyniki 6-ciu prac przeprowadzonych z użyciem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo (N=124), w których do leków trójpierścieniowych (imipramina, amitryptylina) dołączano trójiodotyroninę (20-62.5µg/dz.). W 5-ciu badaniach zanotowano

istotne przyspieszenie działania przeciwdepresyjnego w grupach otrzymujących trójiodotyroninę [5].

Podsumowując, zastosowanie hormonów tarczycy (głównie trójiodotyroniny) w potencjalizacji terapii przeciwdepresyjnej należy uznać za dobrze udokumentowane i bezpieczne. Metoda ta jest uznawana za strategię potencjalizacyjną drugiego rzutu (po potencjalizacji litem) w przypadkach lekoopornych [129]. Zastosowaniu hormonów tarczycy powinno towarzyszyć ciągłe monitorowanie jej funkcji [231, 232].

Oddzielnym zagadnieniem wydaje się być możliwość stosowania w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego hormonów płciowych. Rośnie liczba danych wskazujących na istotny udział andropauzy w etiopatogenezie epizodów depresyjnych i dystymicznych u starszych mężczyzn [46]. Podejmowane są próby stosowania testosteronu w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u mężczyzn, u których stwierdzany jest obniżony poziom tego hormonu. Seidman i Rabkin dołączali go (400mg 2 razy w tygodniu) do leczenia w grupie pacjentów (N=5), u których wcześniejsza adekwatna terapia SSRI nie przyniosła istotnych efektów (okres obserwacji - 8 tygodni). U wszystkich osób zaobserwowano istotną poprawę stanu psychicznego (redukcja średniej punktacji w HDRS z 19.2 do 7.2 w drugim tygodniu badania oraz do 4.0 w tygodniu ósmym) [243]. Pope i wsp. obserwowali grupę 22 mężczyzn ze znacznie obniżonym poziomem testosteronu (<350ng/dl), u których wcześniejsze różnorodne, adekwatne terapie przeciwdepresyjne (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, citalopram, bupropion, wenlafaksyna, nefazodon) nie przyniosły spodziewanych rezultatów. Do dotychczasowego leczenia dołączano żel testosteronowy (N=12) lub placebo (N=10) (dawkowanie testosteronu: 10g/dz., okres obserwacji - 8 tygodni, zastosowano podwójnie ślepa próbę). W grupie przyjmującej testosteron zaobserwowano znaczącą redukcję nasilenia objawów depresyjnych, podczas gdy w grupie kontrolnej stan psychiczny pacjentów nie uległ

istotnym zmianom (redukcja punktacji w HDRS w grupie badanej i kontrolnej wyniosła: 7.4 ± 7.1 vs 0.3 ± 4.0) [210].

W ww. badaniach testosteron nie powodował istotnych działań ubocznych, jednakże należy pamiętać o jego niekorzystnym wpływie na współwystępujące i wcześniej nie wykryte nowotwory prostaty [46].

W przeciwieństwie do testosteronu próby stosowania estrogenów w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u kobiet dały bardzo niejednoznaczne rezultaty. Zaobserwowano, iż ich dołączenie do imipraminy, w grupie kobiet u których lek ten nie przyniósł pełnej remisji, nie spowodowało istotnej poprawy stanu psychicznego (N=11, obserwacja 4 tygodniowa) [245]. Nie zaobserwowano również potencjalizacyjnego wpływu estrogenów na działanie przeciwdepresyjne fluoksetyny (20mg/dobę, obserwacja retrospektywna, 8 tygodniowa) [7]. Całkowicie odmienne wyniki otrzymali Schneider i wsp. Objęli oni 6-cio tygodniową obserwacją depresyjne kobiety w okresie postmenopauzalnym, u 72-dwóch z nich stosowano estrogenową terapię zastępczą, u 286-ciu nie podawano estrogenów. W obydwu grupach podawano fluoksetynę (20mg/dobę) lub placebo (podwójnie ślepa próba). Połączenie fluoksetyny i estrogenów przyniosło znacząco większą redukcję punktacji w HDRS w porównaniu do terapii estrogenami i placebo (40.1% vs 17.0%). Pacjentki otrzymujące w monoterapii fluoksetynę i placebo prezentowały podobne nasilenie objawów depresyjnych [238].

Duża niespójność danych dotyczących efektywności potencjalizacyjnej estrogenów wskazuje na potrzebę dalszych badań prowadzonych na większych populacjach pacjentek z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo.

Próby zastosowania w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego inhibitorów steroidogenezy są bezpośrednio związane z obserwacjami dotyczącymi dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) w przebiegu depresji, która jest zjawiskiem dobrze

udokumentowanym, skutkującym: hiperkortyzolemią, zmniejszeniem wahań dobowych poziomu kortyzolu, podwyższonym poziomem CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększeniem objętości nadnerczy oraz osłabieniem hamowania zwrotnego podwzgórza i przysadki przez kortyzol (dodatni test deksametazonowy) [23, 140].

Przeciwdepresyjną aktywność inhibitorów steroidogenezy (aminoglutetymid, ketokonazol, metyrapon) sugerują opisy pojedynczych przypadków oraz wyniki nielicznych badań prowadzonych na niewielkich grupach pacjentów ($N \leq 20$) [10, 85, 112, 175-177, 305]. Należy podkreślić, iż w obserwacjach tych inhibitory steroidogenezy były stosowane w monoterapii, nie wykorzystywano ich jako substancji potencjalizacyjnych.

Obserwację ewentualnej skuteczności potencjalizacyjnej inhibitorów steroidogenezy miało na celu badanie przeprowadzone w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Krakowie. Objęło ono 9-ciu pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji, odpornej na co najmniej 2 wcześniejsze terapie przeciwdepresyjne. W pierwszym etapie badania osoby te zostały poddane 6-cio tygodniowemu leczeniu imipraminą (150mg/dz.), co nie przyniosło istotnych efektów terapeutycznych i dodatkowo potwierdziło występowanie lekooporności. W drugim etapie badania na okres 6-ciu tygodni dołączono do imipraminy metyrapon (500mg/dobę). Potencjalizacja metyraponem spowodowała istotną redukcję punktacji w HDRS (średni wynik w HDRS na początku badania: 31.8 ± 0.7 vs 17.2 ± 0.6 na końcu). U 3 osób punktacja w HDRS w końcowym punkcie badania była o ponad 50% niższa od wyniku uzyskanego na początku [225]. Potencjalizacyjną aktywność inhibitorów steroidogenezy potwierdza także opis przypadku spektakularnej poprawy stanu psychicznego w depresji silnie lekoopornej uzyskany po łącznym zastosowaniu tranlycyprominy i ketokonazolu [8].

Pomimo interesujących danych trudno jednoznacznie ocenić możliwości potencjalizacyjne inhibitorów steroidogenezy. Zagadnienie to wymaga dalszych, poprawnych metodologicznie badań, prowadzonych na dużych populacjach pacjentów.

Duże nadzieje wiązano z możliwościami potencjalizacyjnymi tryptofanu. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych podjęto liczne badania potwierdzające jego skuteczność potencjalizacyjną wobec działania przeciwdepresyjnego nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy [19, 53, 89, 195]. Próby łączenia tryptofanu z lekami trójpierścieniowymi dały sprzeczne wyniki. Wykazał on skuteczność większą od placebo w nasilaniu przeciwdepresyjnego działania klomipraminy [296]. W interesującej pracy z 1987r. zaobserwowano, iż w 7-dniu przypadkach długotrwałej lekooporności depresji uzyskano znaczącą poprawę po łącznym zastosowaniu klomipraminy, litu i tryptofanu [100]. Z drugiej strony w licznych badaniach zanotowano brak efektu potencjalizacyjnego tryptofanu w połączeniach z klomipraminą, imipraminą, dezipraminą, amitryptyliną, a także fluoksetyną [18, 51, 146, 246, 284].

Obecnie zaniechano badań dotyczących zastosowania tryptofanu w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Może mieć to związek z wycofaniem go z leczenia w USA i Wielkiej Brytanii. Przyczyną tej decyzji było występowanie w czasie terapii tryptofanem zespołu eozynofilia-mialgia. Jednakże wykazano, iż zespół ten nie był efektem działania tryptofanu. Był on wywoływany przez zanieczyszczenia powstające w trakcie produkcji.

Aktywność potencjalizacyjna szeregu leków może wynikać z ich wpływu na układ serotonergiczny. Typowym przykładem tego rodzaju substancji jest buspiron. Teoretycznie może być on stosowany w celu zwiększenia efektywności i przyspieszenia działania leków przeciwdepresyjnych blokujących zwrotny wychwyt serotoniny. Będąc częściowym agonistą somatodendrytycznych autoreceptorów 5-HT_{1A} powoduje zahamowanie przepływu impulsu w neuronie, co pociąga za sobą zmniejszenie wydzielania serotoniny do szczeliny synaptycznej i umożliwia odbudowę neuronalnej puli serotoniny. Stymulacja receptorów 5-HT_{1A} prowadzi do ich desensytyzacji (*down regulacji*), co powoduje odhamowanie wydzielania nagromadzonej serotoniny [260].

Badania kliniczne dotyczące aktywności potencjalizacyjnej buspironu przyniosły interesujące rezultaty. Obserwowano, iż jego dołączenie do SSRI powoduje przełamanie wcześniej występującej lekooporności (efekty te odnotowano stosując połączenia buspironu z: fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną i citalopramem). Dużą skuteczność w przełamywaniu wcześniejszej lekooporności zaobserwowano także łącząc buspiron z klomipraminą [67, 121]. Z drugiej strony w pracy Appelberga i wsp. odnotowano brak przewagi buspironu nad placebo w potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny i citalopramu (buspiron: 10-30mg/dz., 6-tyg. obserwacja, N=102, podwójnie ślepa próba) [13]. Wyniki zdecydowanie przeczące potencjalizacyjnej aktywności buspironu uzyskali także Onder i Tural. Porównywali oni skuteczność terapeutyczną monoterapii fluoksetyną (20 i 40mg/dz.) i połączenia fluoksetyny (20mg/dz.) z buspironem (N=120, 12tyg. obserwacji). W grupach otrzymujących fluoksetynę poprawa stanu psychicznego nastąpiła wcześniej (po 33 i 24 dniach) niż w grupie otrzymującej dodatkowo buspiron (po 40 dniach) [191].

Niespójne dane dotyczące potencjalizacyjnej aktywności buspironu nie powinny stanowić przesłanki ograniczającej zainteresowanie tym lekiem. W praktyce klinicznej wykazuje on wysoką skuteczność w terapii współwystępujących z depresją zaburzeń lękowych lub objawów lękowych będących częścią psychopatologii depresyjnej. Wydaje się, iż łączenie buspironu z lekami przeciwdepresyjnymi będzie stanowiło w przyszłości interesujący kierunek dalszych badań.

Poprzez układ serotonergiczny działa także pindolol. Wykazuje on antagonizm wobec autoreceptorów 5HT_{1A}. Powinno to prowadzić do szybkiego odhamowania uwalniania serotoniny z neuronów. Efekt ten miałby powodować jego aktywność potencjalizacyjną wobec działania przeciwdepresyjnego inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i przyspieszać wystąpienie poprawy stanu klinicznego [260].

Najlepiej potwierdzono skuteczność terapeutyczną połączenia pindololu z paroksetyną [208, 285, 308]. Odnotowano także, iż roczne łączne podawanie pindololu i paroksetyny wiąże się z wyraźnie lepszym rokowaniem długoterminowym [285].

Jak dotąd przeprowadzono jedno badanie sugerujące skuteczność pindololu w leczeniu depresji lekoopornej - Maes i wsp. objęli badaniem 33 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji, wśród których 26 było opornych na co najmniej dwie wcześniejsze terapie lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do różnych grup. Pierwszym etapem badania był tydzień podawania trazodonu (100mg/dz.). Następnie do trazodonu dołączono placebo, pindolol (7.5mg) lub fluoksetynę (20mg/dz.) na okres 4-rech tygodni (podwójnie ślepa próba). Pindolol i fluoksetyna wykazały analogiczną efektywność potencjalizacyjną, odsetek pacjentów u których zanotowano 50% redukcję punktacji w HDRS w obu grupach wyniósł odpowiednio: 72.5% i 75%. W grupie kontrolnej ww. redukcja punktacji wystąpiła tylko u 20.0% osób [151].

W dwóch innych badaniach (randomizacja, podwójnie ślepa próba i kontrola placebo), w których dołączano pindolol (7.5mg/dz.) do leczenia przeciwdepresyjnego (inhibitory wychwyty serotoniny) u pacjentów lekoopornych, nie zaobserwowano istotnej statystycznie przewagi pindololu nad placebo [171, 202].

Niespójność ww. wyników może tłumaczyć badanie Rabinera i wsp., przeprowadzone z zastosowaniem PET. Z ich obserwacji wynika, że stosowana dotąd potencjalizacyjna dawka pindololu – 7.5mg/dz. (2.5mg 3 razy na dobę) nie powoduje znaczącego wysycenia autoreceptorów 5-HT_{1A}, co może skutkować brakiem efektów klinicznych. Istotnie większe wysycenie receptorów 5-HT_{1A} uzyskano w trakcie podawania dawki 15mg/dz. (5mg 3 razy na dobę) [215]. Zastosowanie pindololu w dawkach wyższych od 7.5mg/dz. w potencjalizacji działania inhibitorów wychwyty serotoniny wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia działań

ubocznych, głównie nasilonej sedacji [160]. Przedstawione obserwacje pociągnęły za sobą znaczący spadek zainteresowania potencjalizacyjnym działaniem pindololu.

Wpływ na układ serotonergiczny może także tłumaczyć skuteczność potencjalizacyjną wybranych atypowych neuroleptyków (olanzapina, risperidon, kwetiapina, ziprasidon). Obserwowano ich wysoką efektywność w potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego SSRI. Zjawisko to może wynikać z prezentowanego przez nie działania antagonistycznego wobec postsynaptycznych receptorów 5-HT_{2A}. Antagonizm ten prowadzi do torowania przewodnictwa serotonergicznego, które obserwowane jest również w przypadku łączenia SSRI z trazodonem, nefazodonem i mirtazapiną [259, 260]. Blokada postsynaptycznych receptorów 5-HT_{2A} znosi ich hamujący wpływ na postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A}. Efektem tego jest stymulacja neuronu postsynaptycznego [260]. Ziprasidon oddziałuje także (podobnie jak pindolol i buspiron) bezpośrednio na receptory 5-HT_{1A} [259].

Skuteczność potencjalizacyjna niektórych atypowych neuroleptyków w terapii depresji lekoopornej stała się tematem interesujących badań klinicznych. Shelton i wsp. objęli obserwacją pacjentów z rozpoznaniem nawracającej dużej depresji (N=28), której obecny epizod był oporny na dwie adekwatne terapie lekami przeciwdepresyjnym z dwu różnych grup (II stopień oporności wg Rusha i Thase'a). Badanie było podzielone na 3 fazy. W otwartej, 6-cio tygodniowej pierwszej fazie podawano samą fluoksetynę (N=34). Do fazy 2-giej, trwającej 8 tygodni włączono pacjentów (N=28) opornych na wcześniejszą terapię fluoksetyną, którzy zostali zrandomizowani do 3 grup (podwójnie ślepa próba): pierwsza grupa – olanzapina (12.5±5.3mg/dz.) + placebo (N=8), druga grupa – fluoksetyna (52±14mg/dz.) + placebo (N=10), trzecia grupa – olanzapina (13.5±4.1mg/dz.) + fluoksetyna (52±10.3mg/dz., N=10). W trzeciej fazie badania przeprowadzono 8-śmiodniową otwartą obserwację pacjentów przyjmujących olanzapinę i fluoksetynę. Łączne podawanie

fluoksetyny i olanzapiny w 2 fazie badania spowodowało najsilniej zaznaczoną poprawę stanu psychicznego. Redukcja punktacji w MADRS wyniosła: -13.6 (monoterapia olanzapiną: -2.8, monoterapia fluoksetyną: -1.2), a w HDRS: -11.7 (monoterapia olanzapiną: -5.9, monoterapia fluoksetyną: -3.8). Obserwacja przeprowadzona w 3 fazie badania potwierdziła trwałość uzyskanej poprawy [248]. Warto zauważyć, iż badanie Sheltona i wsp. było prowadzone według protokołu podobnego do zastosowanego w prezentowanej pracy.

Potencjalizacyjna aktywność olanzapiny została również potwierdzona eksperymentalnie. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, iż łączne podawanie fluoksetyny i olanzapiny powoduje znaczny wzrost poziomu noradrenaliny i dopaminy w korze przedczołowej (odpowiednio: 269 i 349%). Sama fluoksetyna prowadziła do wzrostu istotnie mniejszego (odpowiednio: 188 i 143%), a sama olanzapina nie powodowała istotnych zmian stężeń [309].

Podjęto także próby kliniczne wykorzystania potencjalizacyjnej aktywności risperidonu. Odnotowano, iż jego dołączenie do wcześniejszej nieskutecznej terapii SSRI powodowało wystąpienie remisji odnotowanej w skali HDRS w ciągu tygodnia od rozpoczęcia potencjalizacji (N=8, rozpoznanie: duża depresja bez objawów psychotycznych - wg DSM-IV) [192]. Obserwowano także bardzo dobre efekty połączenia risperidonu z milancipramem [278]. Wydaje się, iż spośród badań nad potencjalizacyjną efektywnością risperidonu najbardziej interesującą wieloetapową obserwację przeprowadzili Bouhours i wsp. Włączyli oni do 4-6 tygodniowej terapii citalopramem (60-40mg/dz.) grupę 489 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji. Spośród pacjentów tych wyłoniono grupę 386 osób, u których nie zaobserwowano zadowalającej poprawy stanu psychicznego po monoterapii citalopramem (redukcja punktacji w HDRS mniejsza od 50%) i dołączono do niego risperidon (0.5-2mg/dobę) na okres 4-6 tygodni. Potencjalizacja risperidonem przyniosła bardzo dobre efekty (redukcja punktacji w HDRS do 7 punktów, 1 lub 2 punkty w

skali CGI) u 243 osób (63%). Pacjenci ci zostali poddani dalszej, 24 tygodniowej obserwacji, w czasie której podawano citalopram z risperidonem lub placebo (randomizacja, podwójnie ślepa próba). W obydwu grupach odsetek nawrotów był podobny i wynosił odpowiednio: 53.3 i 54.6% [38].

Wydaje się, iż spośród potencjalizatorów działających poprzez układ serotonergiczny najlepiej udowodniono działanie olanzapiny i risperidonu. Wykazały one dużą skuteczność w terapii depresji charakteryzującej się dużym stopniem lekooporności. Być może leczenie depresji lekoopornej stanie się w przyszłości kolejnym ważnym zastosowaniem atypowych neuroleptyków. Dodać należy, iż już obecnie znalazły one trwałe miejsce w terapii epizodów depresyjnych z współwystępującymi objawami psychotycznymi, gdzie uznawane są za leki pierwszego rzutu. W przeciwieństwie do atypowych neuroleptyków aktywność potencjalizacyjna buspironu i pindololu nie jest wystarczająco udowodniona.

Kolejnym obszarem badań dotyczących terapii depresji lekoopornej jest układ dopaminergiczny. Wpływ na przekąźnictwo dopaminergiczne został opisany jako dodatkowy (wenlafaksyna, sertralina, amitryptylina, amoksapina, trimipramina) lub podstawowy (bupropion) mechanizm działania wielu leków o dobrze udokumentowanym działaniu przeciwdepresyjnym. Sugeruje to możliwość wykorzystywania substancji o bezpośrednim lub pośrednim działaniu dopaminergicznym w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego [138, 260].

Badano aktywność potencjalizacyjną licznych agonistów postsynaptycznych receptorów dopaminowych, w tym w depresji lekoopornej stosowano: pergolid, bromokryptynę, i kabergolinę. Stosunkowo duże (N=20), poprawne metodologicznie badanie, dotyczące potencjalizacyjnej aktywności pergolidu przeprowadzili Izumi i wsp. Pacjentom, u których występowały objawy depresyjne odporne na standardowe leczenie, na okres 4-rech

tygodni dołączano pergolid (750–1500µg/dz.). U 8 osób (40%) odnotowano w CGI dużą lub bardzo dużą poprawę stanu psychicznego [117].

Aktywność potencjalizacyjną bromokryptyny potwierdzają dwa opisy przypadków pacjentów prezentujących wysoki stopień lekooporności (brak odpowiedzi terapeutycznej po elektrowstrząsach, potencjalizacji litem, trójiodotyroniną), u których dołączenie do dotychczasowego leczenia bromokryptyny w niskiej dawce (5mg/dz.) przyniosło znaczącą poprawę stanu psychicznego [134, 295]. Badano również aktywność potencjalizacyjną wysokich dawek bromokryptyny (7.5 – 52.5mg), dołączanych do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego na okres 6-ciu tygodni w grupie pacjentów prezentujących wysoki stopień oporności (N=6). W końcowym punkcie badania uzyskano redukcję punktacji w skali HDRS o co najmniej 50% u 4 osób [113].

W przypadku kabergoliny – na jej aktywność potencjalizacyjną wskazują jedynie opisy dwóch przypadków jej skutecznego połączenia z milnacipramem [276].

Dotychczasowe obserwacje dotyczące agonistów dopaminowych nie pozwalają na wyciągnięcie wiążących wniosków dotyczących ich skuteczności potencjalizacyjnej. Stosowanie tych substancji wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych takich jak: nudności, zmiany ciśnienia krwi oraz nadmierne pobudzenie [231, 260].

Podjęmowano również próby potencjalizowania leczenia przeciwdepresyjnego przy użyciu działających dopaminergicznie psychostymulatorów. Stosowano je (metylfenidat, amfetamina) w celu redukcji objawów rezydualnych, apatii, męczliwości i nadmiernej sedacji [45, 162]. Zaobserwowano wysoką skuteczność metylfenidatu w przyspieszaniu działania przeciwdepresyjnego citalopramu u pacjentów w starszym wieku [142, 143]. Nową substancją, z którą wiązane są duże nadzieje jest modafinil – psychostymulant o nieznanym dotąd mechanizmie działania. Obserwowano jego aktywność potencjalizacyjną w

przypadkach lekoopornych. Dołączenie modafinilu do leczenia powodowało znaczną redukcję męczliwości [62, 167]. Biorąc pod uwagę znaczne działanie uzależniające ww. psychostymulantów, ciągle aktualne pozostaje pytanie o bezpieczeństwo stosowania tych substancji.

Podsumowując informacje dotyczące efektywności poszczególnych potencjalizatorów można pokusić się o pewne uogólnienia. Dobrze udowodniona jest aktywność potencjalizacyjna litu, hormonów tarczycy, leków przeciwpadaczkowych i atypowych neuroleptyków. Doniesienia dotyczące buspironu, pindololu, estrogenów i tryptofanu należy uznać za wysoce sprzeczne i wymagające dalszej weryfikacji. Substancje działające na układ dopaminergiczny, testosteron i inhibitory steroidogenezy wymagają dalszych poprawnych metodologicznie badań potwierdzających ich wstępnie stwierdzoną skuteczność.

Badanie potencjalizacyjnej aktywności amantadyny należy postrzegać w kontekście wszystkich wyżej opisanych metod. Szeroko dyskutowany był wpływ, jaki wywiera ona na układ dopaminergiczny. Jednakże wydaje się, iż potencjalizacyjna aktywność amantadyny może wynikać z interakcji wielu mechanizmów działania. Najważniejsze z nich zostały omówione w kolejnym podrozdziale.

1.3. Potencjalizacyjna aktywność amantadyny

Koncepcje zakładające samodzielne działanie przeciwdepresyjne amantadyny, a także jej możliwą aktywność potencjalizacyjną pojawiły się już na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku [11, 291, 293]. Obserwowano wtedy, iż może ona przynosić znaczącą poprawę stanu psychicznego w przebiegu depresji trudnych do leczenia, przy czym może być stosowana w monoterapii, jak również w połączeniu z tradycyjnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Dyskusja dotycząca farmakodynamicznych przyczyn tego rodzaju efektów toczy się do dnia dzisiejszego.

Jednym z najważniejszych mechanizmów działania amantadyny, mogącym tłumaczyć jej hipotetyczną aktywność potencjalizacyjną jest jej wpływ na układ dopaminergiczny. O jej oddziaływaniu na ten system neurotransmisyjny może świadczyć wywoływanie przez nią pobudzenia motorycznego u myszy i szczurów (dawki: 25-150mg/kg) [77, 196, 268]. Potencjalizuje ona także efekty motoryczne L-dopy u myszy (dawka: 100mg/kg) [272] i odwraca katalepsję wywołaną neuroleptykami i rezerpiną (dawki: 20-80mg/kg) [50, 107, 159, 194].

Zaobserwowano, iż amantadyna w stężeniach powyżej 1×10^{-6} g/ml hamuje zwrotny wychwyt dopaminy w homogenatach mózgow szczurów [80, 108]. Analogiczny efekt uzyskano stosując dawkę 100mg/kg [20]. Osiągnięcie tak wysokich stężeń amantadyny u ludzi jest niemożliwe [20, 105, 266]. Wydaje się, iż, wpływ amantadyny na układ dopaminergiczny musi być tłumaczony w inny sposób.

Według niektórych autorów amantadyna miałaby nasilać neuronalną syntezę dopaminy [73, 236]. Zjawisko to obserwowano w obrębie prądkowia szczurów (dawka: 40mg/kg) [236] i potwierdzono w doświadczeniach *in vitro* [73].

Amantadyna powoduje również wzrost wydzielania dopaminy, co obserwowano u zwierząt przy zastosowaniu dawek niemożliwych do osiągnięcia w warunkach klinicznych (40-100mg/kg, 150mg/kg) [194, 236, 268] i w doświadczeniach *in vitro* [99]. Z drugiej strony Grelak i wsp. odnotowali nasilenie wydzielania dopaminy u psów po zastosowaniu amantadyny w dawce wielokrotnie niższej od stosowanych klinicznie – 0.08mg/kg [94].

Istotnym kontrargumentem przemawiającym przeciwko próbom tłumaczenia mechanizmów działania amantadyny poprzez jej wpływ na syntezę i wydzielanie dopaminy jest fakt, iż amantadyna nie powoduje wzrostu stężenia dopaminy w mózgu. Jakkolwiek Scatton i wsp. odnotowali wzrost stężenia dopaminy w płynie zewnątrzkomórkowym w obrębie prążkowiec szczurów przy zastosowaniu dawki 40mg/kg [236], jednakże liczne badania nie potwierdziły tej obserwacji, zarówno przy zastosowaniu tej samej dawki [159], jak i dawek wyższych – do 100mg/kg [194, 268]. Warto podkreślić, iż nie obserwowano wpływu amantadyny na stężenie dopaminy w obrębie prążkowiec, a także całego mózgu.

Podejmowano próby tłumaczenia efektów działania amantadyny poprzez jej bezpośrednie oddziaływanie na postsynaptyczne receptory dopaminowe. Oddziaływanie to mogłoby mieć charakter agonistyczny lub antagonistyczny [50, 159, 194, 266]. Według innych badaczy wpływ amantadyny na receptory dopaminowe nie ma istotnych konsekwencji farmakodynamicznych lub nie zachodzi wcale, nawet przy zastosowaniu jej bardzo wysokich dawek – do 150mg/kg [2, 73, 107, 268].

Działanie amantadyny na receptory dopaminowe może dokonywać się również w sposób pośredni. Obserwowano, iż wywołuje ona wzrost powinowactwa receptorów D₂ w obrębie prążkowiec. Może to skutkować znacznym działaniem agonistycznym niewielkich ilości dopaminy [2].

Bardzo ważnych obserwacji dotyczących wpływu amantadyny na układ dopaminergiczny dostarczył eksperyment przeprowadzony przez Rogóż i wsp. w 2004 roku

[223]. W badaniu tym w teście Porsolta u szczurów czas bezruchu istotnie skrócony po łącznym podaniu imipraminy (5 i 10mg/kg) potencjalizowanej amantadyną (20mg/kg), ulegał istotnemu wydłużeniu gdy z substancjami tymi podawano sulpiryd (10mg/kg) lub prazosynę (1mg/kg). Sulpiryd jest antagonistą receptorów D_2 i D_3 , a prazosyna antagonistą adrenergicznych receptorów α_1 . Znoszenie przez sulpiryd i prazosynę potencjalizacyjnego efektu amantadyny może sugerować, iż dokonuje się on poprzez receptory D_2 , D_3 i α_1 , a zatem ma związek z układem dopaminergicznym i noradrenergicznym [37, 211, 223].

W świetle wcześniej przytaczanych badań niezwykle istotnym zagadnieniem wydaje się być wpływ amantadyny na transmisję dopaminergiczną, jaki dokonuje się w czasie jej długotrwałego podawania. Bardzo interesujących danych dostarczyło 6-cio tygodniowe badanie zespołu Gianutsosa przeprowadzone na myszach [88]. Odnotowano, iż obserwowany w czasie krótkotrwałego podawania amantadyny pośredni efekt agonistyczny wobec receptorów dopaminowych utrzymywał się dalej na stabilnym poziomie. Zjawisko to potwierdzono podawaniem wraz z amantadyną psychostymulatorów działających pre- (amfetamina) i postsynaptycznie (apomorfina). Obserwowano, iż amantadyna redukuje aktywność amfetaminy, a z drugiej strony znacznie nasila efekty działającej agonistycznie na postsynaptyczne receptory dopaminowe apomorfiny. Postulowane długotrwałe działanie agonistyczne amantadyny wobec receptorów dopaminowych miałyby wynikać nie z bezpośredniego oddziaływania na receptory, lecz wydaje się być efektem obserwowanego w badaniu wzrostu liczby postsynaptycznych receptorów dopaminowych w obrębie prądkowia, co wykazano przy użyciu [^3H]spiperidolu będącego ich ligandem [88].

Efekty długotrwałego podawania amantadyny u szczurów były również przedmiotem pracy Rogóż i wsp. [221]. Badano efekty pojedynczego podania samej amantadyny (10mg/kg) lub imipraminy (5 i 10mg/kg) i ich podania jednoczesnego (imipramina 5 i 10mg/kg, amantadyna 10mg/kg). Ponadto przez okres 14-stu dni obserwowano konsekwencje

podawania samej amantadyny (10mg/kg) lub imipraminy (5 i 10mg/kg), a także ich łącznego stosowania (imipramina 5 i 10mg/kg, amantadyna 10mg/kg) [221].

Po pojedynczym podaniu samej amantadyny i amantadyny w połączeniu z imipraminą zaobserwowano wzrost wiązania [³H]quinpirolu (agonista receptorów D₂ i D₃) i [³H]-OH-DPAT (agonista receptorów D₃) w obrębie regionu skorupy jądra półleżącego przegrody [221]. Wzrost wiązania ligandów do receptorów dopaminowych był wcześniej obserwowany po jednokrotnym podawaniu różnorodnych antydepresantów (imipraminy, amitriptyliny, citalopramu, mianseryny, wenlafaksyny) [154, 155] i może zostać zinterpretowany jako wynik zwiększenia płynności błon neuronalnych [78, 166]. Z drugiej strony opisano wpływ wzrostu płynności błon neuronalnych na zmiany parametrów wiązania ligandów przez receptory opioidowe, muskarynowe i D₂ [69, 81, 86]. Powyższe fakty mogłyby dobrze tłumaczyć działanie imipraminy. Otwarte pozostaje pytanie, czy amantadyna może działać w sposób analogiczny.

14-sto dniowe podawanie samej amantadyny, a także wyższej dawki imipraminy (10mg/kg) powodowało wzrost wiązania [³H]quinpirolu w obszarze jądra półleżącego przegrody i jądra ogoniastego. Łączne podawanie amantadyny i niższej dawki imipraminy (5mg/dz.) pociągało za sobą wzrost wiązania [³H]quinpirolu na terenie jądra półleżącego przegrody i jądra ogoniastego, a także w obszarze wysepek Calleja. Wiązanie [³H]-OH-DPAT ulegało nasileniu na terenie skorupy jądra półleżącego i wysepek Calleja po podawaniu wyższej dawki imipraminy (10mg/kg) i łącznym stosowaniu obydwóch dawek imipraminy z amantadyną. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w badaniu poziomu mRNA kodującego receptory D₂. Ulegał on podwyższeniu po podawaniu samej amantadyny lub imipraminy w wyższej dawce (10mg/kg), a także po połączeniu amantadyny z obydwojema dawkami imipraminy. Zatem obserwowane nasilenie wiązania [³H]quinpirolu i powiązany z tym wzrost ilości receptorów wynikają z nasilenia translacji genów kodujących białka

receptorów D₂. Należy również podkreślić, że imipramina podawana samodzielnie w niższej dawce – 5mg/kg nie wpływała na poziom wiązania [³H]quinpirolu i [³H]-OH-DPAT, a także nie nasilała syntezy mRNA. Wszystkie te efekty pojawiały się dopiero po połączeniu jej z amantadyną [221]. Wydaje się, iż postulowana skuteczność potencjalizacyjna amantadyny może wynikać z opisanych powyżej mechanizmów.

Aktywizujący wpływ amantadyny na układ dopaminergiczny może wynikać z oddziaływań nie związanych bezpośrednio z tym układem neurotransmisyjnym. Amantadyna będąc niekompetytywnym antagonistą receptorów NMDA blokuje transmisję glutaminianergiczną. Redukcja aktywności układu glutaminianergicznego może powodować aktywację, odhamowanie układu dopaminergicznego. Tego rodzaju rozumowanie może być próbą powiązania danych dotyczących wpływu amantadyny na obydwa układy neurotransmisyjne [57, 111, 135, 172].

Udowodniona aktywność antagonistyczna amantadyny wobec receptorów NMDA wydaje się być głównym mechanizmem mogącym odpowiadać za jej efekty potencjalizacyjne. Rosnąca liczba danych wskazuje na dużą rolę układu glutaminianergicznego w procesach neurofizjologicznych i etiopatogenezie depresji. Neurony układów glutaminianergicznego (pobudzającego) i GABA-ergicznego (hamującego) stanowią 99% komórek nerwowych mózgu. Neurony glutaminianergiczne tworzą duże zgrupowania w obrębie kory mózgowej, skąd wysyłają projekcje łączące je z wieloma strukturami mózgu i rdzenia kręgowego. Do najlepiej zbadanych należą połączenia z: prążkowiem, jądrem półleżącym, guzkiem węchowym, jądrem migdałowatym, wzgórzem, obszarem brzuszным nakrywki, jądrem czerwienym, istotą czarną, jądrem mostu. W różnych okolicach i warstwach kory mózgowej udział neuronów glutaminianergiczych waha się od kilkunastu do 50%. Występowanie receptorów glutaminianergiczych stwierdzono na powierzchni prawie wszystkich neuronów mózgu, a także na komórkach glejowych. Z drugiej strony glutaminian

jest najbardziej rozpowszechnionym neuroprzebieżnikiem spośród wszystkich aminokwasów pobudzających [111, 135, 172, 193, 267].

Wśród receptorów układu glutaminianergicznego wyróżniono dwie duże grupy: jonotropowe i metabotropowe.

Receptory jonotropowe to:

1. Receptory NMDA
2. Receptory nie-NMDA, w których skład wchodzi:
 - a. Receptory AMPA
 - b. Receptory kainowe.

Wszystkie typy receptorów jonotropowych mają podobną budowę. Tworzone są przez cztery podjednostki białkowe budujące następujące kanały jonowe:

1. Receptory NMDA:
 - a. Wapniowe
 - b. Sodowe
2. Receptory nie-NMDA:
 - a. Sodowe
 - b. Potasowe

W aktywacja receptorów pociąga za sobą otwarcie kanałów. Stwierdzono, iż receptory jonotropowe biorą udział w procesie szybkiej transmisji synaptycznej [32, 49, 179, 193, 254, 307].

Receptory metabotropowe związane są z modulacją pobudzenia neuronalnego. W czasie ich aktywacji działają poprzez białko G i uruchomienie kaskady wtórnych przebieżników (trójfosforan inozytolu, dwuacyloglicerol, cykliczny adenozydomonofosforan). Wyróżniono trzy grupy receptorów metabotropowych: I zlokalizowana jest presynaptycznie w rejonie

pierścienia około synaptycznego, II i III zlokalizowane są postsynaptycznie [32, 49, 179, 193, 254, 307].

Aktywność receptorów NMDA regulowana jest poprzez znajdujące się na ich terenie miejsca wiązania ligandów. Są to:

1. Miejsce napięciowoniezależnego wiązania cynku
2. Miejsce napięciowozależnego wiązania magnezu
3. Miejsce PCP dla:
 - a. fencyklidyny
 - b. etaminy
4. Miejsce wiążące glicynę (Gly2)
5. Miejsce poliaminowe dla:
 - a. Sperminy
 - b. Spermidyny
6. Miejsce dla endogennych neuroprzekaźników:
 - a. Glutaminianu
 - b. Asparaginianu

Agoniści miejsc poliaminowego i glicynowego powodują wzrost aktywności receptorów NMDA. Cynk, magnez i substancje wiążące się z miejscem PCP powodują ich blokadę [48, 56, 59, 206].

Na aktywność receptorów NMDA wpływają także receptory metabotropowe. Aktywacja receptorów metabotropowych grupy I powoduje wzrost odpowiedzi receptorów NMDA na agonistę. Efektem pobudzenia grupy II receptorów metabotropowych jest hamowanie uwalniania glutaminianu z zakończenia presynaptycznego [48, 56, 59, 193, 206, 207].

Receptory NMDA mają bardzo duże znaczenie w fizjologii mózgu. Uczestniczą w szybkim przekazywaniu synaptycznym. Na poziomie synaps biorą także udział w procesach adaptacyjnych i zmianach plastycznych. Odgrywają także znaczną rolę w regulacji i kontroli czynności oddechowej, przekazywaniu impulsów wzrokowych, procesach uczenia się i pamięci, przewodzeniu czucia bólu, powstawaniu lęku i formowaniu reakcji awersyjnych [59, 132, 206, 207, 302].

Z drugiej zaś strony, wystąpienie nadmiernej aktywacji receptorów NMDA może prowadzić do nasilonego napływu jonów wapnia do wnętrza neuronów co indukuje ich apoptozę (zjawisko ekscytotoksyczności).

Nieustannie rośnie liczba badań mogących wskazywać na udział układu glutaminianegicznego w etiopatogenezie depresji. Szczególnie istotna rola przypisywana jest nadmiernej aktywacji receptora NMDA [206, 237, 286].

Zaobserwowano między innymi, że u osób cierpiących na depresję poziomy glutaminianu w surowicy i płytkach krwi, a także poziom glutaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym są znacząco wyższe w porównaniu do zdrowych ochotników [3, 4, 131, 145]. Wydaje się, iż zjawiskiem specyficznym dla depresji jest również wzrost wrażliwości płytkowych receptorów glutaminowych [30]. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznego wpływu farmakoterapii na wyżej wymienione parametry [152, 164].

Stosując rezonans magnetyczny (MRI) zaobserwowano, iż w trakcie epizodu depresji dochodzi do znaczącego obniżenia poziomu glutaminianu w obszarze kory przedniej części obręczy, oraz grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Co istotne poziom ten ulega normalizacji po skutecznej terapii wstrząsami elektrycznymi [17, 168, 204].

W badaniach prowadzonych na szczurach stwierdzono, że długotrwałe podawanie różnych klas leków przeciwdepresyjnych (inhibitorów MAO, SSRI, leków trójpierścieniowych), a także stosowanie wstrząsów elektrycznych prowadzi do powstawania

specyficznych zmian adaptacyjnych w receptorach NMDA w korze mózgowej. Obserwowano zmianę proporcji pomiędzy budującymi je podjednostkami białkowymi. W obrębie miejsc wiązania ligandów receptorów NMDA rejestrowano spadek powinowactwa do glicyny i wzrost powinowactwa do jonów cynku [103, 184, 189, 200, 201, 252]. Mediatorem mogącym wywoływać tego rodzaju zjawiska jest neurotropowy czynnik wzrostu (BDNF), którego synteza w czasie długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania znacząco wzrasta [252].

Z drugiej strony wzrost powinowactwa receptorów NMDA do glicyny obserwowany był w korze mózgowej u szczurów poddawanych procedurze chronicznego łagodnego stresu, będącej eksperymentalnym modelem depresji. Powinowactwo to ulegało normalizacji po wielokrotnym podawaniu imipraminy lub citalopramu [186].

Warto dodać, iż aktywacja receptorów NMDA jest odpowiedzialna za obserwowany na terenie hipokampa proces długotrwałej potencjalizacji, leżący u podstaw wywoływanych u zwierząt zjawisk wyuczonej bezradności i reakcji na nieprzewidywalny stres [249]. Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych powoduje redukcję objawów wyuczonej bezradności [203, 244].

Nadmierna aktywacja receptorów NMDA wydaje się również odpowiadać za zanik neuronów oraz zahamowanie neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, będące wynikiem hiperstymulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, obserwowane w depresji i reakcji na stres. Antagoniści receptorów NMDA powodują w warunkach doświadczalnych odwrócenie lub zablokowanie tych zjawisk [44, 92].

Zaburzenia funkcji receptorów NMDA obserwowano także u ludzi. Obecność tego rodzaju zaburzeń stwierdzili Nowak i wsp. w obrębie kory czołowej u ofiar samobójstw [185]. Law i Deakin porównując osoby depresyjne i zdrowe zaobserwowali, iż u pacjentów cierpiących z powodu depresji zachodzi znaczna redukcja ekspresji mRNA kodującego

podjednostkę NR1 receptora NMDA. Zjawisko to stwierdzono na terenie zakrętu zębatego i w obszarze CA3 hipokampa [144].

Bardzo istotnym faktem wydaje się być możliwość udziału receptorów NMDA w zjawisku „rozniecania” (*kindling*), będącym źródłem powstawania i nawrotowości epizodów afektywnych. Blokowanie rozniecania jest jednym z istotnych mechanizmów działania stabilizatorów nastroju, które prezentują także aktywność przeciwdepresyjną i potencjalizacyjną wobec leków przeciwdepresyjnych. Wybrane stabilizatory nastroju (lamotrygina, topiramet) wykazują również działanie antagonistyczne wobec receptorów NMDA [250, 259].

Przedstawione dane wskazują na istnienie ścisłych związków pomiędzy aktywnością układu glutaminianergicznego i receptorów NMDA a patologią depresyjną. Próby oddziaływania na receptory NMDA mogą w przyszłości prowadzić do tworzenia nowych grup antydepresantów o niespotykanych dotąd mechanizmach działania [250, 252]. Dostępne obecnie substancje mogące bezpośrednio lub pośrednio blokować te receptory zostaną omówione w dalszej części podrozdziału.

Poszukiwano różnorodnych możliwości oddziaływania na receptory NMDA. Duże zainteresowanie wzbudza możliwość redukcji aktywności syntazy NO. Jest ona aktywowana poprzez doneuronalny napływ jonów wapniowych dokonujący się poprzez otwarte kanały receptora NMDA. Wytwarzany NO dyfunduje do zakończenia presynaptycznego, gdzie pobudza wydzielanie glutaminianu i innych neuroprzekaźników. Mechanizm ten jest włączony w proces długotrwałej potencjalizacji, ale także może nasilać zjawisko ekscytotoksyczności. Zatem blokada syntezy NO zapobiegałaby efektom nadmiernej stymulacji receptorów NMDA [153, 216].

Do inhibitorów syntazy NO zaliczane są: błękit metylenowy (MB), N^G-monometyl-L-arginina (L-NMMA), N^G-nitro-L-arginina (L-NNA), ester metylowy N^G-nitro-L-argininy (L-NAME).

Obserwowano porównywalną do imipraminy aktywność tych substancji w teście wymuszonego pływania, przy czym L-NMMA, L-NNA i L-NAME badane były u myszy, a MB u szczurów. W czasie długotrwałego – 21-dniowego podawania L-NNA odnotowano występowanie *β-down regulacji* [37, 71, 104, 127, 211]. MB wykazywał także potencjał przeciwlękowy w teście podniesionego labiryntu krzyżowego u szczurów [71].

Spośród wymienionych inhibitorów syntazy NO tylko błękit metylenowy (MB) był badany klinicznie. W terapii głębokich objawów depresyjnych wykazał on skuteczność znacznie przewyższającą placebo [181]. Stosowano go także w połączeniu z litem w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Odnotowano, iż podawanie wyższej dawki – 300mg/dz. powodowało znacząco mniejsze nasilenie objawów depresyjnych w porównaniu z dawką 15mg/dz. (w 2 letniej obserwacji zastosowano metodę *crossover*) [180].

W poszukiwaniu metod oddziaływania na receptory NMDA coraz większą uwagę zwraca się na możliwość wykorzystania biopierwiastków, głównie cynku i magnezu. Cynk oddziałuje na receptory NMDA w sposób wielostronny, uzależniony od jego stężenia. W stężeniach poniżej 10μmol zwiększa powinowactwo miejsc wiążących glicynę, powstanie kompleksów glicyna-receptor jest konieczne do otwarcia kanałów wapniowych receptorów NMDA. W stężeniach przekraczających 10μmol cynk bezpośrednio blokuje kanały jonowe receptorów NMDA. W stężeniach pomiędzy 10 a 30μmol - wpływa na receptory metabotropowe grupy I, osłabiając ich odpowiedź na agonistów. Pociąga to za sobą redukcję aktywności receptorów NMDA. Stężenia cynku poniżej 30μmol powodują nasilenie odpowiedzi mediowanych przez receptory AMPA, co powoduje przesunięcie równowagi w

układzie glutaminianergicznym z receptorów NMDA na receptory AMPA i kainowe. Natomiast stężenia powyżej 30 μ mol – hamują aktywność receptorów AMPA. Pobudzenie tych receptorów w wybranych rejonach mózgu np. region CA1 hipokampa, jest konieczne do aktywacji receptorów NMDA [58, 60, 193, 255].

Przeciwdepresyjna aktywność cynku została potwierdzona w wielu doświadczeniach na zwierzętach. Obserwowano, iż w testach wymuszonego pływania i bulbektomii węchowej (u myszy i szczurów) redukuje on czas bezruchu w stopniu porównywalnym do imipraminy [37, 139, 188, 211]. Cynk podawany łącznie z imipraminą i citalopramem (u myszy), powodował znaczne skrócenie czasu bezruchu. Stosowano dawki, w których substancje te podawane samodzielnie nie wykazują skuteczności w teście Porsolta, co wskazuje na dużą aktywność potencjalizacyjną cynku wobec imipraminy i citalopramu [37, 211, 275]. W badaniach na zwierzętach w czasie długotrwałego podawania cynku nie obserwowano rozwoju tolerancji na jego działanie przeciwdepresyjne [37, 188, 211].

Badania kliniczne nad aktywnością potencjalizacyjną cynku prowadzone są w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Krakowie. Pacjenci z rozpoznaniem dużej depresji poddawani są 12-tygodniowej obserwacji prowadzonej z zastosowaniem randomizacji, podwójnie ślepej próby i kontroli placebo. W grupie badanej (N=10) do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego dołączany jest hydroasparaginian cynku (Zincas Forte, 25mg/dz.). Grupa kontrolna (N=10) otrzymuje standardowe leczenie przeciwdepresyjne i placebo. Grupa badana charakteryzuje się istotną statystycznie, większą o 55% redukcją punktacji w skali HDRS w 6-tym i 12-tym tygodniu obserwacji, co może stanowić dowód na kliniczną skuteczność cynku w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego [187].

Magnez oddziałuje na receptory NMDA poprzez blokadę ich kanałów wapnionych. Blokada ta ustępuje po wstępnej depolaryzacji neuronów, która zachodzi przy współdziałaniu

receptorów AMPA [60, 190]. Magnez działa również antykindlingowo, a także nasila wychwyty zwrotny glutaminianu [1, 64, 95, 96, 98, 110, 219, 232, 239, 261, 304].

W badaniach na myszach magnez prezentuje efekty przeciwdepresyjne i przeciwłękowe obserwowane przy podawaniu zarówno krótko-, jak i długotrwałym. Na działania te nie rozwija się tolerancja [209]. W teście Porsolta u szczurów redukuje on czas bezruchu w stopniu porównywalnym do imipraminy i MK-801 [37, 64, 211]. Odnotowano także, iż magnez u szczurów redukuje depresyjne i lękowe zaburzenia behawioralne występujące po urazach czaszkowo-mózgowych [82].

Nie prowadzono dotąd badań klinicznych przeciwdepresyjnej efektywności magnezu. Stosowano go w zespole napięcia przedmiesiączkowego (doustnie, przez 2 kolejne cykle, od 15-tego dnia do wystąpienia krwawienia), gdzie wykazał skuteczność istotnie większą od placebo, szczególnie silnie zaznaczoną w zakresie objawów afektywnych [72]. Magnez podawano także w iniekcjach ($MgSO_4$) w zespole chronicznego zmęczenia. Był istotnie skuteczniejszy od placebo, szczególnie silnie redukując apatię, męczliwość i zaburzenia emocjonalne [55].

Opisano nieliczną grupę substancji działających pośrednio na receptory NMDA. Wydaje się, iż szczególną uwagę należy zwrócić na ligandy receptorów metabotropowych. Niekompetytywnym antagonistą receptorów metabotropowych grupy I jest 2-metyl-6-(fenyletynyl)-pirydyna (MPEP) [84]. Wykazano jej znaczną aktywność przeciwdepresyjną w teście bulbektomii węchowej, gdzie jej efektywność była porównywalna do dezpiraminy. Jednakże nie odnotowano działania tej substancji w teście Porsolta [15, 37, 211, 279, 300]. Ryzyko wywoływania przez MPEP działań ubocznych jest niewielkie, obserwowano występowanie ataksji, sedacji, uzależnienia i zaburzeń poznawczych [257, 258, 280].

Przykładem agonistów receptorów metabotropowych grupy II jest kwas(+)-1S,2S,5R,6S-2-aminobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy (LY-354740).

Agoniści tych receptorów wykazują silne działanie przeciwlękowe i bywają uznawani za anksjolityki przyszłości [36, 169, 205]. Ich ewentualna aktywność przeciwdepresyjna wymaga dalszych badań.

Za nową klasę substancji wpływających na układ glutaminianergiczny można uznać biarylpropylsulfonamidy, których prototypem jest LY392098. Powoduje on potencjalizację aktywności receptorów AMPA, co pociąga za sobą redukcję ilości pobudzeń receptorów NMDA. Efektem tego jest znaczący wzrost aktywności receptorów AMPA i kainowych. Dochodzi także do wzrostu syntezy BDNF. W badaniach na zwierzętach LY392098 wykazywał działanie przeciwdepresyjne, jego efektywność badana testem Porsolta była porównywalna do imipraminy [37, 211, 250].

Największe zainteresowanie wzbudzają substancje działające bezpośrednio na receptory NMDA. Pierwszym przykładem mogą być ligandy miejsca fencyklidynowego (PCP).

Działanie antagonistyczne o charakterze niekompetytywnym wobec tego miejsca wykazuje MK-801. Obserwowano jego działanie przeciwdepresyjne w licznych badaniach na zwierzętach: w teście Porsolta (myszy i szczury), teście bulbektomii węchowej, a także w modelu chronicznego łagodnego stresu [37, 205, 211]. Jednakże MK-801 nie może być wprowadzony do badań klinicznych ze względu na bardzo niekorzystny profil działań ubocznych, spośród których szczególnie duży problem stanowi jego silna aktywność psychozomimetyczna [47, 286].

Innym interesującym przykładem ligandów miejsca fencyklidynowego jest jego słaby antagonist – metapramina, będąca także inhibitorem zwrotnego wychwyty noradrenaliny. W badaniach klinicznych charakteryzowała się ona dużą aktywnością przeciwdepresyjną. Jednak jej silne działanie neurotoksyczne spowodowało rezygnację z dalszych badań [35, 199].

Opisano szereg antagonistów miejsca glicynowego. Należą do nich: kwas 7-chlorokinurenowy (7-CKA), kwas 5,7-dichlorokinurenowy (5,7-DCKA), de-cykloseryna, kwas 1 aminocyklopropanokarboksylowy (ACPC) [205].

Ich aktywność przeciwdepresyjna została potwierdzona w licznych doświadczeniach na zwierzętach [37, 156, 212, 211, 288, 292]. Obserwowano, iż są substancjami zdecydowanie bezpiecznymi [198], aczkolwiek w czasie długotrwałego podawania szybko rozwija się tolerancja na ich działanie przeciwdepresyjne, co wykluczyło je z szerszego klinicznego zastosowania [148, 251].

Antagonistami miejsca poliaminowego są ifenprodil i eliprodil. Wyniki testów na zwierzętach przeprowadzone z użyciem tych substancji są wysoce niejednoznaczne. Wydaje się, iż ich ewentualna aktywność przeciwdepresyjna wymaga dalszych badań [133, 235, 301, 303].

Stosunkowo liczną grupę stanowią antagoniści miejsca glutaminianowego. Wśród nich opisano antagonistów kompetytywnych, takich jak: kwas L-2-amino-5-fosfonopentanowy (AP-5), kwas DL-2-amino-7-fosfonoheptanowy (AP-7), kwas 3-[(R)-2-karboksypiperazyno-4-yl]-propyl-1-fosfonowy (CPP), kwas DL-(E)-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentenowy (CGP-37849), ester karboksymetylowy kwasu DL-(E)-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentenowego (CGP-39551).

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, iż substancje te prezentują wysoki potencjał antydepresyjny, obserwowany w teście Porsolta i teście chronicznego łagodnego stresu [37, 205, 211, 250]. Szczególnie jaskrawie widoczne jest to w przypadku AP-7, którego efektywności w teście wmuszonego pływania jest podobna do imipraminy [37, 211, 288]. Profil objawów ubocznych tej grupy antagonistów miejsca glutaminianowego okazał się być wyjątkowo niekorzystny. W czasie ich podawania obserwowano: powstawanie uzależnienia,

występowanie efektów psychozomimetycznych, pojawianie się zaburzeń pamięci i zmian neurodegeneracyjnych [58].

Wymienionych wcześniej niekorzystnych działań ubocznych kompetytywnych antagonistów miejsca glutaminianowego, a także ligandów miejsc fencyklidynowego i glicynowego pozbawieni są niekompetytywne antagoniści miejsca glutaminianowego. Zalicza się do nich: amantadyna (1-adamantamina), memantyna (1-amino-3,5-dimetyladamantamina), nerameksan, ketamina [109, 224].

Badania tych substancji przeprowadzone na modelach zwierzęcych przyniosły bardzo interesujące efekty. W pracy pod kierunkiem Rogóż badano skuteczność amantadyny, memantyny oraz nerameksanu w potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego imipraminy, wenlafaksyny i fluoksetyny w testach wymuszonego pływania i aktywności eksploracyjnej w otwartym polu u szczurów [37, 119, 211, 224]. Stwierdzono, iż amantadyna (20mg/kg), memantyna (5mg/kg) i nerameksan (5mg/kg) podawane samodzielnie powodują znaczące skrócenie czasu bezruchu ($p < 0.001$), co stanowi behawioralny odpowiednik działania przeciwdepresyjnego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że niższe dawki tych substancji (odpowiednio: 10mg/kg, 2.5mg/kg i 2.5mg/kg) nie powodowały istotnego efektu. Podobnie podanie samej imipraminy (10mg/kg) i wenlafaksyny (20mg/kg) istotnie skracało czas bezruchu ($p < 0.001$), przy czym niższe dawki (odpowiednio: 5 i 10mg/kg) tych antydepresantów były pozbawione działania. Fluoksetyna podawana samodzielnie (5 i 10mg/kg) nie wykazała istotnej aktywności [37, 211, 224].

Następnie wykonywano test Porsolta po łącznym podaniu samodzielnie nieskutecznych dawek antydepresantów (imipramina – 5mg/kg, wenlafaksyna – 10mg/kg, fluoksetyna – 5mg/kg) z również samodzielnie nieskutecznymi dawkami amantadyny (10mg/kg), memantyny (2.5mg/kg) i nerameksanu (2.5mg/kg). Zaobserwowano, iż we wszystkich przypadkach z wyjątkiem łącznego podania nerameksanu z wenlafaksyną,

połączenia te przyniosły istotną statystycznie redukcję czasu bezruchu. Jednoznacznie wskazuje to na dużą skuteczność zastosowanych potencjalizatorów. Zastosowanie wyższych dawek antydepresantów (imipramina – 10mg/kg, wenlafaksyna – 20mg/kg, fluokseyna – 10mg/kg) i potencjalizatorów (amantadyna - 20mg/kg, memantyna - 5mg/kg, nerameksan - 5mg/kg), przyniosło dodatkową redukcję czasu bezruchu, co sugeruje dalsze nasilanie się efektu potencjalizacyjnego. Zwiększenie dawki nerameksanu do 5mg/kg spowodowało pojawienie się jego aktywności potencjalizacyjnej wobec wenlafaksyny (dawki: 10 i 20mg/kg) [37, 211, 224].

Odmienne wyniki uzyskano w teście aktywności eksploracyjnej w otwartym polu. Redukcję ruchliwości przyniosły następujące połączenia: amantadyna z imipraminą (5 i 10mg/kg) i fluoksetyną (5 i 10mg/kg), memantyna z imipraminą (5 i 10mg/kg) i fluoksetyną (5mg/kg), nerameksan z imipraminą (5 i 10mg/kg). Pozostałe połączenia nie spowodowały istotnych zmian [119, 224].

Zatem aktywność potencjalizacyjna amantadyny, memantyny i nerameksanu została bardzo silnie uwidoczniiona w teście Porsolta. Test aktywności eksploracyjnej w otwartym polu nie potwierdził tych obserwacji [37, 119, 211, 224].

Podobne wyniki uzyskali Maj i Rogóż we wcześniejszym, przeprowadzonym na szczurach badaniu poświęconym wyłącznie imipraminie i amantadynie [157]. Oddzielne podanie niższych niższych dawek imipraminy (5mg/kg) i amantadyny (10mg/kg) nie przyniosło efektów w teście Porsolta. Ich wyższe dawki (odpowiednio: 10mg/kg i 20mg/kg) podane oddzielnie spowodowały istotną redukcję czasu bezruchu ($p < 0.001$). Łączne podanie imipraminy z amantadyną w dawkach samodzielnie niedziałających (odpowiednio: 5mg/kg i 10mg/kg) prowadziło do istotnej statystycznie redukcji czasu bezruchu, co wskazuje na aktywność potencjalizacyjną amantadyny. Zwiększanie dawek imipraminy (z 5 do 10mg/kg) i amantadyny (z 10 do 20mg/kg) dodatkowo nasiliło efekty potencjalizacyjne. Również w tym

badaniu dołączenie amantadyny do imipraminy spowodowało redukcję ruchliwości w teście aktywności eksploracyjnej w otwartym polu [37, 157, 119, 211].

Aktywność potencjalizacyjna amantadyny stała się przedmiotem zainteresowania klinicystów. W badaniu Stryjera i wsp. objęto obserwacją 8 pacjentów, u których zarejestrowano wcześniej brak efektów co najmniej dwóch adekwatnych terapii przeciwdepresyjnych, prowadzonych z zastosowaniem SSRI, leków trójpierścieniowych, wenlafaksyny, nefazodonu i moklobemidu [269]. W otwartej obserwacji stosowano przez okres 4 tygodni maksymalnie 300mg amantadyny w połączeniu z antydepresantem (fluoksetyna 20mg, fluwoksamina 150mg, paroksetyna 20mg, wenlafaksyna 150mg, mitrazapina 30mg, trazodon 200mg, reboksetyna 8mg). Siedmiu pacjentów ukończyło badanie. Nasilenie objawów depresyjnych badane było przy użyciu 17 itemowej Skali Depresji Hamiltona. W końcowym punkcie badania nasilenie depresji było istotnie statystycznie mniejsze i średnio wynosiło 49% wartości początkowej. Zastosowano również Skalę Depresji Hamiltona dla lęku i CGI. Po 4 tygodniach obserwacji średnie nasilenie objawów lękowych wyniosło 41% wartości początkowej, a w CGI zaobserwowano redukcję średnich wartości z 4.75 do 2.0. Nie obserwowano niebezpiecznych objawów ubocznych. Najczęściej występowały: suchość śluzówek jamy ustnej i nadmierna sedacja w ciągu dnia [269].

W Klinice Psychiatrii Dorosłych w Krakowie przeprowadzono obserwację 12 pacjentów, która była badaniem pilotażowym dla niniejszej pracy [222]. Zastosowano taki sam protokół badawczy, jednakże bez grupy kontrolnej. Do badania włączono grupę 12 pacjentów (rozpoznanie: zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod głębokiej depresji bez objawów psychotycznych), u których objawy depresyjne odporne były na co najmniej 2 wcześniejsze adekwatne terapie. U osób tych średni czas trwania choroby wynosił 15.6 ± 2.5 roku. Obserwowano średnio 8.8 ± 1.0 epizodów chorobowych. Epizod poddany

leczeniu w ramach badania trwał od 2 do 15 miesięcy, stosowano bezskutecznie SSRI, leki trójpierścieniowe, wenlafaksynę, a także potencjalizacje litem i karbamazepiną. Badania rozpoczynano 2-tygodniowym okresem *washout*, w którym nie podawano leków psychotropowych. Następnie pacjenci byli poddani 6-cio tygodniowemu leczeniu imipraminą (100-150mg/dz.), którego nieskuteczność służyła dodatkowemu potwierdzeniu występowania lekooporności. Kolejnym etapem było 6-cio tygodniowe łączne podawanie imipraminy (100-150mg) z amantadyną (100-150mg). Ocena stanu psychicznego była wykonywana przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (HDRS) i Inwentarza Depresji Becka (BDI). W okresie potencjalizacji zaobserwowano redukcję punktacji w HDRS i BDI o odpowiednio: 47.8% i 49.5%. Punktacja w HDRS spadła od początku do końca badania z 32.2 ± 1.2 do 12.6 ± 1.3 , co odpowiada redukcji o 60.9%. W BDI uzyskano redukcję punktacji z 48.3 ± 2.3 do 18.3 ± 1.5 – o 62.3%. U 4 pacjentów objętych badaniem odnotowano redukcję punktacji w HDRS o więcej niż 50%, przy porównaniu pomiarów na początku i na końcu badania. Wśród objawów ubocznych rejestrowano głównie suchość śluzówek jamy ustnej i niewielkie spadki ciśnienia tętniczego krwi (o 5-10mmHg) [222].

Inną interesującą próbą zastosowania klinicznego niekompetytywnych antagonistów miejsca glutaminianowego było badanie Bermiana i wsp., w którym stosowano dożylnie wlewy ketaminy [31]. Objęło ono grupę 7 pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji. Stosowano randomizację, podwójnie ślełą próbę i kontrolę placebo. Ketaminę podawano w dawce 0.5mg/kg, w jednokrotnym trwającym ponad 40 min wlewie dożylnym. Obserwowana redukcja punktacji w grupie badanej w HDRS wyniosła po 72 godzinach 14 ± 10 . W grupie utrzymującej placebo nie zaobserwowano zmiany nasilenia objawów depresyjnych (zmiana punktacji w tej grupie wyniosła: 0 ± 12) [31].

Kolejnym układem neurotransmisyjnym mogącym odgrywać istotną rolę w aktywności potencjalizacyjnej amantadyny jest układ noradrenergiczny. Wielokrotnie

obserwowano, iż jednokrotne podanie amantadyny nasila transmisję noradrenergiczną [2, 158, 172, 274].

Interesujących danych, dotyczących efektów jednokrotnego i długotrwałego podawania amantadyny u szczurów i myszy dostarczyło badanie wykonane pod kierunkiem Dziedzickiej-Wasyłewskiej [68]. Podawano w nim amantadynę (10mg/kg) lub imipraminę (5 lub 10mg/kg), oddzielnie lub łącznie, jednokrotnie lub przez okres 14-stu dni [68].

Następnie obserwowano nasilenie agresji występującej po klonidynie u myszy (klonidyna - agonista postsynaptycznych receptorów adrenergicznych α_1 , dawka: 20mg/kg). Po podaniu jednokrotnym nie zaobserwowano istotnych efektów. Natomiast długotrwałe podawanie amantadyny lub imipraminy powodowało istotne nasilenie agresji, a ich łączne stosowanie skutkowało dodatkowym, niewielkim jej nasileniem [68].

Badano również nasilenie aktywności motorycznej po D-Amfetaminie (0.5mg/kg) u szczurów. Grupa otrzymująca jednokrotnie badane substancje nie wykazywała istotnych różnic w porównaniu do grupy kontrolnej. Długotrwałe oddzielne podawanie amantadyny i wyższej dawki imipraminy (10mg/kg) powodowało istotnie większe nasilenie aktywności poamfetaminowej, przy czym ich długotrwałe łączne podawanie wiązało się z efektem zdecydowanie silniejszym ($p < 0.001$), co potwierdza potencjalizacyjną aktywność amantadyny [68].

Obserwowano także wpływ badanych substancji na wywoływane fenylefryną zachowania eksploracyjne u szczurów (fenylefryna – agonista postsynaptycznych receptorów adrenergicznych α_1 podawana była dokomorowo w dawce 25 μ g/5 μ l). Podanie jednokrotne we wszystkich możliwych wariantach nie powodowało istotnych zmian w zakresie pofenylefrynowej aktywności eksploracyjnej. Podawanie długotrwałe większej dawki imipraminy (10mg/kg) powodowało znaczący wzrost czasu chodzenia (*walkig time*). Oddzielnie podawana amantadyna i niższa dawka imipraminy (5mg/kg) nie powodowały

istotnych zmian. Natomiast długotrwałe łączne podawanie amantadyny z imipraminą w obydwu dawkach (5 i 10mg/kg) wykazało bardzo silny wpływ na pofenylefrynową aktywność eksploracyjną. Odnotowano znaczący wzrost czasu chodzenia (*walkig time*), wzrost liczby ambulacji (*ambulation* – przekroczenie linii dzielących sektory wyznaczone na okrągłej tarczy po której chodzą zwierzęta), a także wzrost liczby epizodów zaglądnania poza obszar płaszczyzny (*peeping*) i stawania na tylnych łapach (*rearing*) [68, 119].

Zatem wszystkie testy behawioralne przeprowadzone w badaniu potwierdziły potencjalizacyjną aktywność amantadyny. Efekty potencjalizacyjne mogłyby być wynikiem zmian reaktywności receptorów α_1 . Jednakże przeprowadzone przy użyciu [^3H] prazosyny i fenylefryny badania gęstości i powinowactwa tych receptorów nie potwierdziły tej koncepcji. Zarówno jednokrotne, jak i długotrwałe, oddzielne i łączne podawanie amantadyny i imipraminy nie wpływało znacząco na gęstość i powinowactwo receptorów α_1 znajdujących się na obszarze kory mózgowej szczurów [68].

Z drugiej strony należy przypomnieć o przytaczanym wcześniej badaniu Rogóż i wsp., w którym prazosyna, będąca antagonistą receptorów α_1 znosiła potencjalizacyjne efekty amantadyny obserwowane w teście Porsolta [37, 211, 223], co również bardzo jasno wskazuje na udział tych receptorów w mechanizmie potencjalizacji. Być może obserwowany brak zmian w zakresie gęstości i powinowactwa receptorów α_1 jest wynikiem nie wzięcia pod uwagę wszystkich istotnych czynników modyfikujących te zjawiska.

Zaobserwowano liczne podobieństwa pomiędzy mechanizmami działania amantadyny i amfetaminy. Porównując je należy zwrócić uwagę na to, że obydwie substancje powodują wzrost uwalniania dopaminy i noradrenaliny w neuronach centralnych, przy czym efekt ten jest w przypadku amantadyny zaznaczony 25-50 razy słabiej [73]. Obydwie substancje mogą także stymulować bezpośrednio noradrenergiczne i dopaminowe receptory postsynaptyczne [111], a także hamować zwrotny wychwyt dopaminy [217]. Interesujące jest, iż wymienione

mechanizmy w przypadku obu substancji nie powodują wzrostu stężeń noradrenaliny i dopaminy na terenie ośrodkowego układu nerwowego [159, 194, 268].

W modelach zwierzęcych amantadyna, podobnie do amfetaminy nasila aktywność motoryczną i zachowania stereotypowe, wykazuje także działanie antykataleptyczne [217, 273].

Pamiętać należy, iż dane dotyczące wpływu amantadyny na układ dopaminergiczny i noradrenergiczny są często niejednoznaczne. Pomimo tego mechanizm działania amantadyny bywa tłumaczony przez analogię do amfetaminy, przy czym amantadyna jest uznawana a substancję działającą zdecydowanie słabiej [111].

Przedmiotem nielicznych badań stał się wpływ amantadyny na układ serotonergiczny. Obserwowano, iż blokuje ona zwrotny wychwyt serotoniny w synaptosomach pochodzących z przodomózgowia szczurów [105, 108]. Efekt ten potwierdzono w badaniach nad izolowanymi zakończeniami nerwowymi [99]. Badania nad mózgami szczurów wykazały także, iż amantadyna nasila wydzielanie serotoniny z neuronów [99]. Wydaje się, że efekty kliniczne amantadyny nie mogą być tłumaczone poprzez jej wpływ na układ serotoninowy. W badaniach na zwierzętach stosowano skrajnie duże stężenia amantadyny ($5 \times 10^{-5} \text{M}$, $1 \times 10^{-4} \text{M}$, $5 \times 10^{-4} \text{M}$), niemożliwe do uzyskania w warunkach klinicznych [111].

Mechanizm działania amantadyny próbowano tłumaczyć także poprzez jej hamujący wpływ wywierany na monoaminooksydazę. Redukcja aktywności monoaminooksydazy A była obserwowana w wybranych badaniach prowadzonych na mózгах szczurów [99, 277, 299], jednakże eksperymenty przeprowadzone przy użyciu bardzo wysokich dawek amantadyny (2×10^{-4} - 6×10^{-3}) nie potwierdziły występowania tego mechanizmu działania [20, 293].

Na uwagę zasługuje również możliwy wpływ amantadyny na układ β -endorfin i β -lipotropin. Rosenberg i Appenzeller zastosowali ją (200mg/dz.) w terapii męczliwości u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, porównując z placebo przy użyciu procedury *crossover* (N=10). U osób przyjmujących amantadynę zaobserwowano znaczący wzrost poziomów β -endorfin i β -lipotropin [226]. U osób, u których wystąpiła istotna poprawa stanu klinicznego (N=6) wzrost ten był istotnie wyższy, w porównaniu do pozostałych pacjentów. Zjawisko to może wynikać z powodowanego przez amantadynę wyrzutu amin katechlowych w mózgu i obserwowane jest także w przypadku klonidyny. Wydaje się, iż tak rozumiany mechanizm działania amantadyny wymagałby badań obejmujących większe grupy pacjentów, w których stwierdzono by powtarzalność tego rodzaju efektów [226].

Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę danych dotyczących udziału receptorów σ w mechanizmach działania przeciwdepresyjnego [63, 297], działanie potencjalizacyjne amantadyny może być rozpatrywane w kontekście jej interakcji z agonistami tych receptorów. Skuza i Rogóż podjęły próbę obserwacji efektów łącznego podawania amantadyny i ligandów receptorów σ - SA45503 i syramezyny (Lu 28-179) [253]. SA45503 jest selektywnym agonistą receptorów σ_1 . We wcześniejszych badaniach wykazał potencjał przeciwdepresyjny [163, 289]. Syramezyna będąca selektywnym agonistą receptorów σ_2 wykazuje działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne [233, 234]. SA45503 (1, 3, 10mg/kg) i syramezynę (1, 3mg/kg) podawano trzykrotnie u szczurów same, lub w połączeniu z amantadyną (10mg/kg). Następnie wykonywano test Porsolta i badanie aktywności motorycznej [37, 211, 253].

SA45503 podany samodzielnie powodował skrócenie czasu bezruchu w teście Porsolta tylko w dawce 3mg/kg. Jego podawanie w pozostałych dawkach (1 i 10mg/kg), a także podawanie samej amantadyny nie powodowało istotnych zmian. Natomiast połączenie SA45503 w dawkach 3 i 10mg/kg z amantadyną powodowało istotne skrócenie czasu bezruchu. Syramezyna (1 i 3mg/kg) samodzielnie nie działa. Dopiero połączenie niższej

dawki (1mg/kg) syramezyny z amantadyną powodowało istotne skrócenie czasu bezruchu [37, 211, 253].

Zatem amantadyna skutecznie spotencjalizowała działanie obydwu agonistów w teście Porsolta. Natomiast podczas badania aktywności motorycznej nie obserwowano działania wszystkich badanych substancji, podawanych razem i osobno. Dzięki temu wykluczono wpływ zmian motorycznych na obserwowane efekty potencjalizacyjne [37, 211, 253].

Warto zaznaczyć, iż we wcześniejszych badaniach prowadzonych *post mortem* na ludzkich mózgach zaobserwowano, że amantadyna (i memantyna) łączą się z receptorami σ [136]. Pomimo tego trudno jednoznacznie definiować rolę tych receptorów w potencjalizacyjnej aktywności amantadyny. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Próbując podsumować przedstawione informacje można stwierdzić, iż jednoznaczne zdefiniowanie mechanizmu działania potencjalizacyjnego amantadyny jest niezwykle trudne. Jak dotąd dobrze udowodniono jej wpływ na układ glutaminianergiczny, przejawiający się niekompetytywnym antagonizmem wobec miejsca glutaminianowego receptorów NMDA [109, 111, 135, 172, 224]. Należy podkreślić, iż tak rozumiane efekty potencjalizacyjne obserwowano zarówno w doświadczeniach na zwierzętach [157, 223, 224], jak i w pierwszych badaniach klinicznych [222, 269].

Wydaje się, iż nie można również bagatelizować oddziaływania amantadyny na układy dopaminergiczny i noradrenergiczny [68, 88, 221, 223], które może dokonywać się z udziałem receptorów D_2 , D_3 oraz α_1 . Wykazywane przez amantadynę działanie antagonistyczne wobec receptorów NMDA skutkuje redukcją aktywności układu glutaminianergicznego co w sposób pośredni prowadzi do aktywacji układu dopaminergicznego [57, 135].

W tym miejscu warto wspomnieć, iż zastosowanie substancji wpływających na układ dopaminergiczny (agonistów postsynaptycznych receptorów dopaminowych: pergolidu,

bromokryptyny, i kabergoliny) w potencjalizacji leczenia depresji lekoopornej stało się przedmiotem licznych badań klinicznych [113, 117, 134, 276, 295], które wykazały dużą skuteczność tego rodzaju terapii.

Wpływ potencjalizacyjny amantadyny może być również tłumaczony poprzez podobieństwo jej mechanizmu działania do amfetaminy [111]. Należy przypomnieć, że psychostymulanty (amfetamina, metylfenidat, modafinil) były stosowane w licznych badaniach [45, 62, 142, 143, 162, 167], gdzie wykazały dużą aktywność w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego.

Dalszych badań wymaga wpływ amantadyny na receptory σ i poziomy β -endorfin i β -lipotropin, jednakże dotychczasowe wyniki dotyczące tych zagadnień wydają się być bardzo interesujące [226, 253].

Być może najmniej przekonującymi próbami tłumaczenia efektów działania amantadyny, były badania dotyczące jej wpływu na układ serotonergiczny [99, 105, 108] i aktywność monoaminooksydazy [20, 99, 277, 293, 299].

Działanie potencjalizacyjne amantadyny dokonuje się wielokierunkowo, jednakże liczne badania eksperymentalne i kliniczne potwierdzają jego obecność. Prezentowana praca miała na celu kliniczną weryfikację potencjalizacyjnej skuteczności amantadyny w odniesieniu do działania przeciwdepresyjnego imipraminy.

1.4. Zastosowanie kliniczne amantadyny

Rozważając możliwości użycia amantadyny w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego nie sposób pominąć szerokiego spektrum jej zastosowań klinicznych. Codzienna praktyka potwierdza wysoką skuteczność terapeutyczną tej interesującej substancji.

Amantadyna (1-adamantamina) w temperaturze pokojowej przyjmuje formę białego kryształu rozpuszczalnego w wodzie. Po podaniu doustnym ulega szybkiemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego. W formie niezmienionej jest wydalana z moczem, w którym można odnaleźć 90% podanej dawki. Jak dotąd nie zaobserwowano żadnych dróg metabolizmu amantadyny w organizmie ludzkim [111].

Stosowana w typowych dawkach klinicznych (2-4mg/kg) jest uznawana za lek bezpieczny, obarczony niskim ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych [141]. Działanie toksyczne pojawia się przy podaniu dawek przekraczających 30mg/kg [293]. Jako najczęściej występujące objawy uboczne wymienia się: napięcie, senność, trudności w koncentracji, bezsenność i depresję. Odsetek ich występowania wśród pacjentów przyjmujących amantadynę wynosi do 30% [39]. Należy podkreślić, iż objawy te występowały głównie wśród pacjentów ze współwystępującym organicznym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. U osób bez uszkodzenia organicznego występowały one sporadycznie. W sytuacji przerwania terapii amantadyną objawy te szybko ustępowały. W czasie podawania amantadyny sporadycznie obserwowano także występowanie aktywności ogniskowej mózgu i napadów drgawkowych, jak również pojawianie się objawów psychiatrycznych, w tym omamów wzrokowych i urojeń. U osób z przerostem prostaty amantadyna może nasilać trudności przy oddawaniu moczu. W czasie jej podawania obserwowano także nudności,

zawroty głowy, suchość śluzówek jamy ustnej i ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego [111].

W 1963 roku wykryto aktywność przeciwwirusową amantadyny wobec wirusa grypy typu A₂ (Azjatycki) [118]. Do powszechnego stosowania wprowadzoną ją w 1966 roku. Obserwowano, iż powoduje redukcję nasilenia objawów grypy, skraca czas trwania choroby i działa zapobiegawczo również wobec innych rodzajów wirusów, takich jak H3N2 (Hong Kong), czy H1N1 (Rosyjski) [170]. Aktywność przeciwwirusowa amantadyny realizuje się poprzez jej hamujący wpływ na przenikanie wirusów do komórek. Przypuszczalnie powoduje ona także destrukcję otoczki u wirusów znajdujących się już na terenie komórki [54, 61, 147]. Efekty przeciwwirusowe amantadyny obserwowano stosując ją w dawce 200mg/dz.

Wielokrotnie podejmowano badania dotyczące roli infekcji wirusowych w etiopatogenezie depresji. Najciekawsze wyniki uzyskano w obserwacjach dotyczących wirusa choroby Borna. Choroba ta została pierwotnie opisana u zwierząt (konie, koty, krowy), u których powodowała ostre lub podostre zapalenie mózgu i rdzenia, które w nielicznych przypadkach miało charakter śmiertelny [149]. Pierwsze jej przypadki zarejestrowano w 1894 roku w miejscowości Borna koło Lipska [165].

Podjęto próby poszukiwania związków infekcji wirusem Borna z depresją. Amsterdam i wsp. przebadali 265 osób z rozpoznaniem depresji jedno i dwubiegunowej. Wyniki porównano z 105 zdrowymi ochotnikami. U 12 (4.5%) pacjentów wyodrębniono z osocza przeciwciała swoiste dla wirusa Borna, nie zaobserwowano ich u żadnej osoby w grupie kontrolnej [9]. Ferszt i wsp. porównali grupę pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji jedno- lub dwubiegunowej (N=78) ze zdrowymi ochotnikami (N=199) [76]. Badali występowanie na terenie monocytów krwi obwodowej antygenów wirusa Borna. Stwierdzono je u 37.2% pacjentów i tylko u 1% osób z grupy kontrolnej. Wśród pacjentów, u których występowały wcześniejsze epizody depresyjne obserwowano znacząco większe

rozpowszechnienie antygenów w porównaniu do osób z pierwszym epizodem – 47.7% vs 23.5% [76]. W innych badaniach występowanie antygenów wirusa Borna wewnątrz monocytów krwi obwodowej stwierdzono także u pacjentów z rozpoznaniem zespołu lęku napadowego, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i zaburzeń afektywnych na tle organicznego uszkodzenia mózgu [33, 34]. Występowanie przeciwciał specyficznych dla wirusa Borna i wirusowego RNA zanotowano także u pacjentów cierpiących na schizofrenię [114], przy czym przeciwciała obserwowano szczególnie często u pacjentów prezentujących nasilone objawy negatywne [115, 116].

Nie udało się zdefiniować jednoznacznych związków etiopatologicznych łączących infekcje wirusem Borna z zaburzeniami afektywnymi. Pomimo tego podjęto próby zastosowania amantadyny w terapii depresji u pacjentów prezentujących objawy infekcji wirusem Borna. Wybór amantadyny wynikał z jej udowodnionego działania przeciwwirusowego. Ferszt i wsp. objęli otwartą, 8-12 tygodniową obserwacją grupę 30 depresyjnych pacjentów, u których zarejestrowano obecność w leukocytach krwi obwodowej antygenów wirusa Borna – Ag1 i Ag2 [75]. Ag1 jest markerem obecności aktywnej fazy infekcji wirusem Borna. Obecność Ag2 wskazuje występowanie fazy przewlekłej. Amantadyna (200-350mg/dz., 3-4mg/kg) była dołączana na okres badania u 13 pacjentów do stosowanego wcześniej leczenia (u 8 - SSRI, u 8 - leki trój- lub cztero pierścieniowe, u 6 - lit, u 3 - karbamazepina). U 17 osób amantadyna stosowana była w monoterapii. W czasie stosowania amantadyny zaobserwowano redukcję koncentracji obydwu antygenów, jednakże udało się wyodrębnić grupę 22 pacjentów u których redukcja antygenów Ag2 była istotna statystycznie. W tej grupie zaobserwowano istotną redukcję objawów depresyjnych (średni wynik MADRS początkowy vs końcowy: 15.4±4.4 vs 5.6±5.0). U pacjentów, u których poziom antygenów Ag2 nie uległ istotnym zmianom lub wzrósł (N=8) nie zanotowano redukcji nasilenia objawów depresyjnych (średni wynik MADRS początkowy vs końcowy: 13.1±5.6

vs 15.4 ± 14.4). Uzyskane wyniki sugerują ścisły związek obserwowanego działania przeciwdepresyjnego z redukcją nasilenia infekcji wirusem Borna [75].

W 1969 roku opisano przypadek kobiety, u której zaobserwowano redukcję objawów choroby Parkinsona w czasie podawania amantadyny w celu profilaktyki infekcji wirusowych. Obserwację tą potwierdziły późniejsze badania prowadzone na dużych grupach pacjentów z zastosowaniem procedury podwójnie ślepej próby [197, 240]. W terapii choroby Parkinsona przy pomocy amantadyny bardzo dobre efekty uzyskiwano w redukcji sztywności, drżeń i bradykinezy [240]. Obserwowano poprawę ogólnego samopoczucia, nastroju i funkcji poznawczych. Stosowano ją w dawce 200mg/dz. Zaobserwowano także, iż amantadyna powoduje normalizację zmian w EEG, obserwowanych w przebiegu choroby Parkinsona [196].

Amantadyna wykazała dużą skuteczność w leczeniu objawów pozapiramidowych wywoływanych przez neuroleptyki, ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania późnym dyskinezom [2, 66]. Działanie to jest wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej, gdzie amantadyna jest zalecana w terapii akatyzy i późnych dyskinez. Stosowana jest w dawkach 100-300mg/dz. [231].

Kolejnym interesującym zastosowaniem amantadyny jest terapia męczliwości występującej w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM) [52, 178, 226]. Obserwowano, iż amantadyna podawana w SM powoduje poprawę ogólnego samopoczucia, napędu, koncentracji uwagi i zdolności rozwiązywania problemów bez względu na wcześniej współwystępującą dużą depresję [52].

Podjęmowano próby stosowania amantadyny w terapii zaburzeń otępiennych. Podawana u pacjentów z zaawansowanymi objawami psychoorganicznymi wprawdzie redukowała pobudzenie i poprawiała kontakt z otoczeniem, jednakże u dużej części pacjentów obserwowano pojawienie się nadaktywności, lęku i omamów wzrokowych [174].

Z drugiej strony Erkulwater i Pillai podając amantadynę u 3 pacjentów z daleko zaawansowanym otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera, uzyskali znaczną poprawę przytomności i kontaktu z otoczeniem, które raptownie pogorszyły się po odstawieniu leku [70]. Dużą skutecznością w terapii zaburzeń otępiennych charakteryzuje się memantyna, będąca pochodną amantadyny [231].

Obserwowana jest znaczna skuteczność amantadyny w redukcji nasilenia objawów odstawiennych u osób uzależnionych od kokainy [281, 283]. Zjawisko to tłumaczone jest jej wpływem na układy dopaminergiczny, noradrenergiczny i serotoninowy, których zaburzenia mogą brać istotny udział w etiopatogenezie zespołów odstawiennych. W badaniach porównawczych stwierdzono, iż efektywność amantadyny jest analogiczna do dezipraminy [137, 298, 310, 311] i znacząco wyższa od placebo [310, 311]. Jednak z drugiej strony działanie amantadyny okazuje się być stosunkowo krótkotrwałe – najsilniej zaznaczone jest w czasie pierwszych 15 dni leczenia [87].

Amantadyna wykazuje także dużą skuteczność w leczeniu zaburzeń seksualnych pojawiających się w czasie stosowania fluoksetyny. W sytuacji patologicznego wydłużenia czasu potrzebnego do osiągnięcia orgazmu powoduje jego normalizację, jest także efektywna w terapii anorgazmii. Jej działanie w tego rodzaju zaburzeniach bywa tłumaczone wpływem na równowagę pomiędzy układami serotonergicznym i dopaminergicznym [21, 22].

Opisując różnorodne możliwości klinicznego zastosowania amantadyny nie sposób pominąć obserwacji wskazujących na jej działanie przeciwdepresyjne. Stosując ją w terapii Choroby Parkinsona odnotowano znaczącą poprawę nastroju, aktywności i zainteresowania otoczeniem [240]. Amantadyna powodowała także redukcję dysforyczności i wzrost zainteresowania przyszłością [83]. Przeciwdepresyjne efekty amantadyny obserwowane w czasie leczenia Choroby Parkinsona były znacząco wyższe w porównaniu z placebo [197]. Istotna poprawa nastroju obserwowana była również wśród zdrowych ochotników

przyjmujących amantadynę w celu profilaktyki grypy [79] i podczas terapii prowadzonej u osób uzależnionych od kokainy [310, 311].

Przeciwdepresyjne działanie amantadyny obserwowano także wśród pacjentów prezentujących objawy chronicznej depresji. Interesujące jest, iż efekty przeciwdepresyjne były znacząco wyższe od placebo, jednakże mniejsze w porównaniu z amitryptyliną [291]. Z drugiej strony niewielka obserwacja (N=4) przeprowadzona przez Rizzo i wsp. nie potwierdziła samodzielnego działania przeciwdepresyjnego amantadyny [218].

Różnorodność mechanizmów działania amantadyny przekłada się na jej wielostronną aktywność terapeutyczną. Znalazła ona zastosowanie w leczeniu schorzeń w żaden sposób nie powiązanych etiopatologicznie. Do praktyki klinicznej została wprowadzona już w latach 60-tych XX wieku, jednakże do dnia dzisiejszego pozostaje obiektem intensywnych badań farmakologicznych i klinicznych. Podjęta w prezentowanej pracy próba zastosowania amantadyny w terapii depresji lekoopornej wpisuje się w szeroki kontekst poszukiwań badawczych próbujących wykorzystać unikalne mechanizmy działania tej substancji. Przeprowadzone badania należy postrzegać również jako skromną część coraz bogatszych doświadczeń związanych z szeroko rozumianą potencjalizacją leczenia przeciwdepresyjnego.

2. Cel pracy

Formułując cele prezentowanej pracy kierowano się potrzebą poszukiwania nowych, efektywnych metod farmakoterapii depresji. Opisywane coraz szerzej zjawisko lekooporności ciągle pozostaje jednym z najważniejszych, nierozwiązanych problemów klinicznych.

W ostatnim czasie gwałtownie rośnie liczba publikacji dotyczących potencjalizacji leczenia antydepresyjnego, co stanowi kolejne potwierdzenie jego niezadowalającej skuteczności. Potencjalizacja jest rozumiana jako zwiększenie efektywności terapii przeciwdepresyjnej dokonujące się poprzez dołączenie do tradycyjnego tymoleptyku substancji, która może samodzielnie wykazywać działanie antydepresyjne, aczkolwiek często jest pozbawiona tego rodzaju aktywności. Nasilenie działania przeciwdepresyjnego realizowane jest poprzez zaangażowanie różnorodnych zjawisk farmakodynamicznych, niejednokrotnie znacznie odbiegających od klasycznych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych.

Zastosowano imipraminę (IMI), której działanie tymoleptyczne było potencjalizowane przy użyciu amantadyny (AMA). Wybór ten wiązał się z unikalnymi właściwościami farmakologicznymi amantadyny, w tym z jej antagonizmem wobec miejsca glutaminianowego kompleksu receptora NMDA i wpływem na układ dopaminergiczny i noradrenergiczny [57, 68, 88, 109, 111, 135, 172, 221, 223, 224].

Jak dotąd nie obserwowano objawów ubocznych leczenia specyficznych dla połączenia amantadyny z imipraminą. Może to wynikać z faktu, iż nie podejmowano większych badań klinicznych, w których obydwa leki byłyby stosowane jednocześnie. Prezentowane badanie stało się próbą odpowiedzi na pytanie, czy amantadyna i imipramina wzajemnie nasilają swoje objawy uboczne i czy pojawiają się działania uboczne swoiste dla połączenia tych dwóch leków.

Wyjaśnienia wymaga charakter interakcji farmakokinetycznych jakie mogą zachodzić pomiędzy imipraminą a amantadyną. Czy efekt potencjalizacyjny amantadyny może wynikać ze wzrostu osoczowej koncentracji imipraminy? W części farmakokinetycznej prezentowanego badania podjęto próbę odpowiedzi na to pytanie.

Podsumowując przedstawiona praca była próbą weryfikacji następujących hipotez badawczych:

1. U pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej dołączenie amantadyny do dotychczasowej terapii imipraminą może spowodować wystąpienie poprawy klinicznej.
2. Łączne stosowanie amantadyny i imipraminy nie powoduje istotnego nasilenia działań ubocznych obydwu leków, nie występują także działania uboczne swoiście wynikające z ich połączenia.
3. Efekt potencjalizacyjny amantadyny nie wynika ze zwiększania przez nią osoczowego stężenia imipraminy.

3. Metodyka

3.1. Badana grupa

Pacjenci włączani do badania byli rekrutowani wśród osób leczonych ambulatoryjnie w Poradni Leczenia Zaburzeń Afektywnych Kliniki Psychiatrii Dorosłych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego lub hospitalizowanych w Oddziale Leczenia Depresji i Oddziale Dziennym Chorób Afektywnych tego samego ośrodka. Rekrutacja była prowadzona od początku września 2000r. do końca października 2005r. Pacjenci włączani do badania byli losowo randomizowani do grupy badanej - GB i kontrolnej - GK. Do GB i GK włączono odpowiednio 28 i 27 osób. Z tego w GB 3 a w GK 2 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu w trakcie jego trwania – dane dotyczące tych pacjentów nie były brane pod uwagę przy opracowywaniu wyników. Badanie ukończyło po 25 osób w obydwu grupach.

Wszystkie wyniki prezentowane są jako: średnia \pm odchylenie standardowe. Średni wiek pacjentów objętych badaniem wynosił 47.22 ± 5.80 lat (33 – 55 lat). Pierwszy epizod chorobowy wystąpił w 35.16 ± 8.48 roku życia (od 15 do 50 roku życia). Całkowity czas trwania choroby wynosił 12.06 ± 6.89 lat (2 – 30 lat). W czasie dotychczasowego przebiegu choroby odnotowano 7.2 ± 3.12 epizodów (3 – 14 epizodów). Dotychczasowy czas trwania epizodu chorobowego objętego leczeniem w czasie badania wyniósł 6.96 ± 3.56 miesięcy (2 – 15 miesięcy). Nasilenie depresji kształtowało się na poziomie 35.04 ± 4.58 punktów w HDRS (17-to itemowej Skali Depresji Hamiltona, 26 – 42 punktów) i 51.32 ± 8.19 w BDI (Inwentarzu Depresji Becka, 33 – 61 punktów). GB i GK nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wszystkich wyżej wymienionych parametrów. Porównanie pomiędzy nimi przeprowadzono stosując test U Manna-Whitneya. Wszystkie wyniki zostały przedstawione w **tabeli 1.**

Tabela 1.

<i>Dane demograficzne i nasilenie objawów depresyjnych na początku badania</i>				
	Średnia dla obydwu grup:	Średnia dla GB:	Średnia dla GK:	Porównanie GB vs GK testem U Manna-Whitneya
Średni wiek (lata):	47.22±5.80	46.12±6.53	48.32±4.85	NS
Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu chorobowego:	35.16±8.48	35.20±9.70	35.12±7.28	NS
Średni czas trwania choroby (lata):	12.06±6.89	10.92±7.81	13.20±5.75	NS
Średnia ilość epizodów chorobowych:	7.2±3.12	6.96±3.16	7.44±3.12	NS
Średni czas trwania obecnego epizodu chorobowego (miesiące):	6.96±3.56	6.80±3.95	7.12±3.19	NS
Średnie nasilenie epizodu depresyjnego w HDRS:	35.04±4.58	34.32±4.63	35.76±4.50	NS
Średnie nasilenie epizodu depresyjnego w BDI:	51.32±8.19	50.28±9.12	52.36±7.16	NS

NS – nieistotne statystycznie

Wśród pacjentów objętych badaniem było 15 (30%) mężczyzn i 35 (70%) kobiet. Pracowało zawodowo 14 (28%) osób. Świadczenia rentowe pobierało 41 (82%) pacjentów. W stałych związkach formalnych lub nieformalnych pozostawały 42 (84%) osoby. Obciążenie rodzinne wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia stwierdzono w wywiadzie u 10 (20%) pacjentów. Wydarzenia precipitujące wystąpienie epizodu chorobowego objętego badaniem pojawiły się u 14 (28%) osób.

Za bardzo istotny element badania uznano uzyskanie informacji dotyczących występowania myśli i tendencji samobójczych. Pytania o wcześniejsze próby samobójcze i obecność myśli samobójczych znalazły się w Kwestionariuszu Katamnesticznym wypełnianym na początku badania. Występowanie myśli samobójczych badane było w ramach pierwszego badania stanu psychicznego przeprowadzonego HRDS i BDI – obydwie

skale zawierają itemy dotyczące tego zagadnienia (HDRS – item 3, BDI – item 9). Na początku badania myśli samobójcze obecne były u 22 (44%) pacjentów. Próby samobójcze występowały wcześniej u 16 (32%) osób. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GB i GK pod względem rozpowszechnienia powyższych cech demograficznych. Porównanie przeprowadzono z zastosowaniem dokładnego testu Fishera. Informacje dotyczące powyższych danych zawarto w **tabeli 2**.

Tabela 2.

<i>Dane demograficzne</i>				
	Suma dla obydwu grup:	GB:	GK:	GB vs GK - dokładny test Fishera:
Ilość mężczyzn:	15 (30%)	6 (25%)	9 (36%)	NS
Ilość osób pracujących zawodowo:	14 (28%)	8 (32%)	6 (25%)	NS
Ilość osób pobierających rentę:	41 (82%)	19 (76%)	22 (88%)	NS
Ilość osób w pozostających w związku:	42 (84%)	19 (76%)	23 (92%)	NS
Obecność obciążenia rodzinnego:	10 (20%)	6 (25%)	4 (16%)	NS
Obecność wydarzeń precypitujących:	14 (28%)	9 (36%)	5 (20%)	NS
Obecność myśli samobójczych	22 (44%)	12 (48%)	10 (40%)	NS
Obecność prób samobójczych	16 (32%)	7 (28%)	9 (36%)	NS

NS – nieistotne statystycznie

W Kwestionariuszu Katamnesticznym znalazły się także pytania dotyczące współistniejących schorzeń somatycznych. U 15 pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze efektywnie leczone inhibitorami konwertazy angiotensyny, co powodowało utrzymywanie się jego w chwili włączania do badania w zakresie prawidłowych wartości. U 2

osób stwierdzono występowanie nie wymagającego farmakoterapii zwyrodnienia odcinka lędźwiowego kręgosłupa. U jednego pacjenta zaobserwowano występowanie nie powodujących dolegliwości żyłaków podudzi. Jedna pacjentka zgłosiła występowanie w przeszłości bólu w zakresie dużych stawów kończyn dolnych przyjmującego obraz Zespołu Sudecka – w czasie badania dolegliwości te pozostawały w fazie remisji i nie wymagały farmakoterapii.

Wszyscy pacjenci włączani do badania prezentowali co najmniej drugi stopień lekooporności wg Rusha i Thase'a. U osób tych w czasie obecnego epizodu depresyjnego odnotowano brak efektów co najmniej dwóch kolejnych, prawidłowo przeprowadzonych terapii przeciwdepresyjnych, w trakcie których stosowano antydepresanty o różnych mechanizmach działania, podawane w odpowiedniej dawce, przez adykwatny okres czasu – minimum 4 tygodnie każdy. Nieefektywność terapii była definiowana jako brak redukcji punktacji w Skali Depresji Hamiltona (HDRS) o co najmniej 50%. Zestawienie leków przeciwdepresyjnych które nie przyniosły efektów u poszczególnych pacjentów zawiera **tabela 3.**

Tabela 3.

<i>Dotychczasowa terapia obecnego epizodu depresyjnego</i>	
Nr	Stosowane leki
1.	klomipramina 150mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 150mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 3 miesiące, citalopram 40mg/dz. – 3 miesiące
2.	amitryptylina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. – 3 miesiące, fluoksetyna 60mg/dz. – 2 miesiące
3.	klomipramina 200mg/dz. – 4 miesiące, dezipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, sertralina 200mg/dz. – 4 miesiące
4.	wenlafaksyna 225mg/dz. – 4 miesiące, fluoksetyna 60mg/dz. – 3 miesiące, amitryptylina 150mg/dz. – 2 miesiące
5.	klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 4 miesiące, paroksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 2 miesiące
6.	klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 2 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 2 miesiące, fluoksetyna 60mg/dz. – 3

	miesiące, dezipramina 150mg/dz. – 2 miesiące
7.	amitryptylina 150mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 2 miesiące, dezipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, fluoksetyna 60mg/dz. – 3 miesiące, sertralina 200mg/dz. – 3 miesiące, wenlafaksyna 150mg/dz. – 2 miesiące
8.	sertralina 200mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 3 miesiące, sertralina 200mg/dz. – 3 miesiące, fluwoksamina 200mg/dz. – 4 miesiące
9.	klomipramina 150mg/dz. – 5 miesięcy, amitryptylina a 200mg/dz. - 4 miesiące, sertralina 200mg/dz. – 3 miesiące
10.	klomipramina 150mg/dz. – 1.5 miesiąca, wenlafaksyna 225mg/dz. – 1.5 miesiąca
11.	klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. – 2 miesiące
12.	citalopram 40mg/dz. – 1 miesiąc, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 600mg/dz. – 1 miesiąc
13.	fluoksetyna 60mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące
14.	fluoksetyna 60mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 2 miesiące.
15.	citalopram 40mg/dz. – 1 miesiąc, klomipramina 200mg/dz. – 1 miesiąc
16.	sertralina 150mg/dz. – 1,5 miesiąca, klomipramina 200mg/dz. – 1,5 miesiąca
17.	mianseryna 120mg/dz. – 1 miesiąc, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
18.	sertralina 200 mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 1 miesiąc
19.	citalopram 40mg/dz. – 1 miesiąc, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
20.	sertralina 100mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 2 miesiące
21.	trazodon 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
22.	paroksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + kwas walproinowy/walproinian sodu 1500mg/dz. – 1 miesiąc
23.	citalopram 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
24.	sertralina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. – 2 miesiące
25.	mirtazapina 30mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 1 miesiąc
26.	citalopram 20mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 2 miesiące
27.	sertralina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące
28.	fluoksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 500mg/dz. – 3 miesiące, dezipramina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 2 miesiące
29.	klomipramina 175mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 500mg/dz. – 1,5 miesiąca, sertralina 200mg/dz. – 1,5 miesiąca, wenlafaksyna 225mg/dz. – 3 miesiące
30.	fluoksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 3 miesiące
31.	citalopram 40mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące
32.	mianseryna 60mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
33.	fluoksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, mirtazapina 30mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina

	150mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg/dz. – 2 miesiące
34.	citalopram 40mg/dz. – 1.5 miesiąca, klomipramina 150mg/dz. – 1.5 miesiąca
35.	paroksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 2.5 miesiąca, amitryptylina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 1.5 miesiąca, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 600mg/dz. – 3 miesiące, milnacipran 100mg/dz. – 3 miesiące
36.	reboksetyna 8mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg-dz. – 3 miesiące, klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 500mg/dz. – 1 miesiąc, amitryptylina 150mg/dz. – 2 miesiące
37.	fluwoksamina 200mg/dz. – 2 miesiące, sertralina 200mg/dz. – 2 miesiące, moklobemid 450mg/dz. – 3 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 2 miesiące
38.	mirtazapina 45mg/dz. – 2 miesiące, dezipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 400mg/dz. – 1 miesiąc
39.	citalopram 20mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
40.	mianseryna 90mg/dz. – 3 miesiące, paroksetyna 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 175mg/dz. – 3 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 3 miesiące
41.	sertralina 150mg/dz. – 2 miesiące, milnacipran 100mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. + węglan litu 750mg/dz. - 2 miesiące, amitryptylina 200mg/dz. – 2 miesiące
42.	fluoksetyna 20mg/dz. – 2 miesiące, citalopram 20mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 225mg – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 3 miesiące
43.	tianeptyna 37.5mg/dz. – 2 miesiące, citalopram 40mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 175mg/dz. – 3 miesiące
44.	citalopram 40mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 150mg/dz. – 4 miesiące, amitryptylina 150mg/dz. – 2 miesiące, amitryptylina 150mg/dz. + kwas walproinowy/walproinian sodu 1500mg/dz. – 2 miesiące
45.	citalopram 40mg/dz. – 2 miesiące, amitryptylina 150mg/dz. – 2 miesiące
46.	fluoksetyna 40mg/dz. – 1 miesiąc, klomipramina 200mg/dz. – 2 miesiące
47.	sertralina 150mg/dz. – 1miesiąc, klomipramina 200mg/dz. – 1 miesiąc
48.	mianseryna 60mg/dz. – 2 miesiące, klomipramina 150mg/dz. – 2 miesiące
49.	fluoksetyna 20mg/dz. – 2 miesiące, wenlafaksyna 150mg/dz. – 3 miesiące, klomipramina 200mg/dz. – 1.5 miesiąca, klomipramina 200mg/dz. + karbamazepina 500mg/dz. – 3.5 miesiąca
50.	citalopram 40mg/dz. – 1 miesiąc, wenlafaksyna 150mg/dz. – 2 miesiące

We wcześniejszym leczeniu obecnego epizodu najczęściej stosowano trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Otrzymało je 49 (98%) osób. Wśród leków trójpierścieniowych przeważała klomipramina, podawaną ją 43 (86%) pacjentom. Stosowano także amitryptylinę – 16 (32%) pacjentów i dezipraminę – 5 (10%) osób. Drugą bardzo silnie reprezentowaną grupą były selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) – 41 (82%) pacjentów. Podawano: citalopram, sertralinę, fluoksetynę, paroksetynę i fluwoksaminę u odpowiednio: 14 (28%), 13 (26%), 12 (24%), 4 (8%) i 2 (4%) pacjentów. Wśród innych antydepresantów stosowano: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) – wenlafaksynę (14 pacjentów - 28%) i milnacipran (2 pacjentów - 4%), mianserynę (4 pacjentów - 8%), mirtazapinę (3 pacjentów - 6%), trazodon (1 pacjent - 2%), moklobemid (1 pacjent - 2%), reboksetynę (1 pacjent – 2%) i tianeptynę (1 pacjent - 2%). Informacje dotyczące liczby osób leczonych poszczególnymi lekami przeciwdepresyjnymi zestawiono w **tabeli 4**.

Tabela 4.

<i>Dotychczasowa terapia obecnego epizodu depresyjnego – stosowane antydepresanty</i>			
Rodzaj leku:	Całkowita liczba pacjentów:	GB:	GK:
TLPD:	49 (98%)	25 (100%)	24 (96%)
klomipramina	43 (86%)	23 (92%)	20 (80%)
amitryptylina	16 (32%)	5 (20%)	11 (44%)
dezipramina	5 (10%)	3 (12%)	2 (8%)
SSRI	41 (82%)	20 (80%)	21 (84%)
citalopram	14 (28%)	5 (20%)	9 (36%)
sertralina	13 (26%)	8 (32%)	5 (20%)
fluoksetyna	12 (24%)	6 (24%)	6 (24%)
paroksetyna	4 (8%)	2 (8%)	2 (8%)
fluwoksamina	2 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
SNRI:	16 (32%)	7 (28%)	9 (36%)
wenlafaksyna	14 (28%)	7 (28%)	7 (28%)
milnacipran	2 (4%)	0	2 (8%)
Pozostałe:	9 (18%)	3 (12%)	6 (24%)
mianseryna	4 (8%)	1 (4%)	3 (12%)
mirtazapina	3 (6%)	1 (4%)	2 (8%)
trazodon	1 (2%)	1 (4%)	0
moklobemid	1 (2%)	0	1 (4%)
reboksetyna	1 (2%)	0	1 (4%)
tianeptyna	1 (2%)	0	1 (4%)

W terapii obecnego epizodu depresyjnego u większości pacjentów stosowano wcześniej wybrane strategie terapeutyczne, mające na celu przełamanie obserwowanej lekooporności. U wszystkich pacjentów przeprowadzono zmianę stosowanego leku przeciwdepresyjnego na preparat o innym mechanizmie działania. U 27 (54%) osób SSRI zastąpiono TLPD. Odwrotną zamianę przeprowadzono u 8 (16%) pacjentów. TLPD wprowadzano także po wenlafaksynie (4 pacjentów - 8%), mianserynie (3 pacjentów - 6%), mirtazapinie (3 pacjentów - 6%), milnacipranie (1 pacjent - 2%), trazodonie (1 pacjent - 2%) i moklobemidzie (1 pacjent - 2%). Podejmowano również próby potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych poprzez podawanie w raz z nimi stabilizatorów nastroju. U 10 (20%) pacjentów stosowano węglan litu, u 9 (18%) karbamazepinę, a u 2 (4%) kwas walproinowy/walproinian sodu. Dane dotyczące zastosowanych wcześniej metod przełamania lekooporności zestawiono w **tabeli 5**.

Tabela 5.

<i>Dotychczasowa terapia obecnego epizodu depresyjnego – stosowane wcześniej metody przełamania lekooporności</i>			
Rodzaj metody:	Całkowita liczba pacjentów:	GB:	GK:
Zmiana leku:	50 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
z SSRI na TLPD	27 (54%)	14 (56%)	13 (52%)
z TLPD na SSRI	8 (16%)	7 (28%)	1 (4%)
z wenlafaksyny na TLPD	4 (8%)	0	4 (16%)
z mianseryny na TLPD	3 (6%)	1 (4%)	2 (8%)
z mirtazapiny na TLPD	3 (6%)	1 (4%)	2 (8%)
z milnacipranu na TLPD	1 (2%)	0	1 (4%)
z trazodonu na TLPD	1 (2%)	1 (4%)	0
z moklobemidu na TLPD	1 (2%)	0	1 (4%)
Potencjalizacja:	21 (42%)	12 (48%)	9 (36%)
węglanem litu	10 (20%)	6 (24%)	4 (16%)
karbamazepiną	9 (18%)	5 (20%)	4 (16%)
kwasm walproinowym	2 (4%)	1 (4%)	1 (4%)

Należy podkreślić, iż terapia obecnego epizodu była prowadzona adekwatnymi dawkami leków przeciwdepresyjnych. Dla TLPD wynosiły one od 150 do 200mg/dz. SSRI stosowano w dawkach: citalopram - 20-40mg/dz., sertralina – 100-200mg/dz., fluoksetyna – 20-60mg/dz., paroksetyna – 40mg/dz., fluwoksamina – 200mg/dz. Pozostałe leki przeciwdepresyjne podawano stosując następujące dawkowanie: wenlafaksyna (Efectin ER) - 150-225mg/dz., milnacipran – 100mg/dz., mianseryna - 60-120mg/dz., mirtazapina – 30-45mg/dz., trazodon – 200mg/dz., moklobemid – 450mg/dz., reboksetyna – 8mg/dz., tianeptyna – 37.5mg/dz. Stosowane stabilizatory nastroju podawane były pod kontrolą stężenia osoczowego w dawkach: węglan litu – 500-750mg/dz., karbamazepina – 400-600mg/dz., kwas walproinowy/walproinian sodu (Depakine Chrono) – 1500mg/dz. Zmiany leczenia podejmowano po odpowiednim czasie jego stosowania, który wahał się od 1 do 5 miesięcy.

3.2. Kryteria włączania i wyłączenia z badania

Stosowano następujące kryteria włączania do badania:

1. Pacjenci obojga płci w wieku: 18 – 55 lat.
2. Spełnienie kryteriów diagnostycznych epizodu depresyjnego głębokiego bez objawów psychotycznych, w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (Choroba afektywna jednobiegunowa). Zastosowano kryteria Dziesiątej Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10).
3. Nasilenie objawów depresyjnych mierzonych Skalą Depresji Hamiltona (HDRS) wynosiło 23 i więcej punktów co odpowiada bardzo głębokiej depresji, co potwierdzał wynik uzyskiwany w Inwentarzu Depresji Becka (BDI) - 30 i więcej punktów interpretowany jako depresja głęboka.

4. Obecny epizod chorobowy spełniał kryteria lekooporności definiowane jako co najmniej drugi stopień według Rusha i Thase'a, co oznacza nieskuteczność dwóch kolejnych kuracji, w których stosowano leki przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania. Kuracje te musiały być prowadzone przez odpowiedni okres czasu (minimum 4 tygodnie), z zastosowaniem adekwatnych dawek tymoleptyków [282].
5. Obecny epizod chorobowy był co najmniej trzecim.
6. Wyrażenie i podpisanie przez pacjenta, przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.
7. Zakwalifikowanie pacjenta do farmakoterapii trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, stosowanym w standardowych dawkach terapeutycznych.
8. U kobiet – ujemny wynik testu ciążowego (czułość testu: 25 IU/L HCG) wykonanego na 12 godzin przed rozpoczęciem podawania leków.
9. U kobiet w okresie rozrodczym - stosowanie zalecanych metod zapobiegania ciąży (hormonalne środki antykoncepcyjne, zabezpieczenia o typie podwójnej bariery, wkładki wewnątrzmaciczne), aby zminimalizować ryzyko zajścia w ciążę w okresie badania i do 3 tygodni po jego zakończeniu (Pacjentki otrzymywały szczegółową informację o metodach zapobiegania ciąży, potencjalnym ryzyku dla płodu i sposobie postępowania na wypadek zajścia w ciążę we wskazanym okresie i podpisywały oświadczenie o zapoznaniu się z nią, zrozumieniu jej treści i zastosowaniu się do zaleceń).
10. Brak czynników uniemożliwiających współpracę w trakcie realizowania protokołu badania (Zrozumienie zasad badania, pozytywne nastawienie pacjenta do udziału w nim itp.).
11. Brak czynników uniemożliwiających zastosowanie skal diagnostycznych planowanych do użycia w badaniu – Skali Depresji Hamiltona (HDRS) i Inwentarza Depresji Becka (BDI)

(Komunikacja z pacjentem umożliwiającą adekwatną odpowiedź na wszystkie pytania diagnostyczne itp.).

Zastosowano następujące kryteria wyłączenia z badania stosowane przed jego rozpoczęciem:

1. Brak pisemnej zgody pacjenta na udział w badaniu.
2. Leczenie bez zgody (z powodu choroby psychicznej bądź somatycznej - np. zakaźnej).
3. Częściowe lub całkowite ubezwłasnowolnienie.
4. Obecność w wywiadzie epizodów o obrazie podobnym do hipomanii, manii czy epizodu mieszanego, a także epizodów psychotycznych (Kryterium to miało na celu wykluczenie pacjentów cierpiących na zaburzenia afektywne dwubiegunowe - chorobę afektywną dwubiegunową, zaburzenia schizoafektywne i zaburzenia psychotyczne z kręgu schizofrenii).
5. Aktualne rozpoznanie psychiatryczne inne niż zaburzenia depresyjne nawracające.
6. Duże ryzyko podjęcia próby samobójczej, stwierdzone na podstawie wywiadu i/lub aktualnego badania psychiatrycznego (Obecność myśli samobójczych i występowanie w przeszłości prób samobójczych nie stanowiły kryteriów wyłączenia z badania).
7. U kobiet – pozytywny wynik testu ciążowego (czułość testu: 25 IU/L HCG) wykonanego na 12 godzin przed rozpoczęciem podawania leków.
8. U kobiet – ciąża lub karmienie piersią.
9. U kobiet w okresie rozrodczym - niestosowanie przyjętych przez protokół badania metod antykoncepcyjnych w okresie badania i do 3 tygodni po jego zakończeniu.
10. Występowanie poważnych, ostrych i przewlekłych schorzeń somatycznych.
11. Obecność przeciwwskazań do stosowania imipraminy.

12. Uzależnienie od alkoholu, innych substancji psychoaktywnych lub leków uspokajających (z wyjątkiem uzależnienia od kofeiny i/lub nikotyny oraz z wyjątkiem pacjentów uzależnionych w pełnej remisji uzależnienia).
13. Każde podejrzenie zaburzenia psychicznego lub zachowania spowodowanego substancjami psychoaktywnymi.
14. Występowanie zaburzeń psychicznych spowodowanych uszkodzeniem mózgu lub chorobą somatyczną.
15. Występowanie głębokich zaburzeń osobowości (W celu weryfikacji ich obecności zastosowano kryteria Dziesiątej Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10)).
16. Konieczność zastosowania leczenia elektrowstrząsowego.
17. Konieczność stosowania karbamazepiny, która obniża poziom imipraminy w surowicy krwi.
18. Przyjmowanie imipraminy i/lub preparatów doustnych amantadyny w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie.

Zastosowano następujące kryteria wyłączenia z badania stosowane w trakcie jego trwania:

1. Wystąpienie w trakcie obserwacji epizodu hipomanii, manii lub epizodu mieszanego świadczące o konieczności zmiany rozpoznania - z zaburzeń afektywnych jednobiegunowych na dwubiegunowe.
2. Pojawienie się objawów psychotycznych.
3. Wystąpienie objawów świadczących o występowaniu każdej choroby psychicznej innej niż głęboka depresja.
4. Gwałtowne pogorszenie stanu psychicznego pociągające konieczność zmiany strategii terapeutycznej, w tym konieczność zastosowania terapii elektrowstrząsowej.

5. Wystąpienie objawów poważnej choroby somatycznej.
6. Wystąpienie objawów sugerujących poważną nietolerancję imipraminy i/lub amantadyny.

3.3. Procedura badania

Badanie miało charakter otwartej obserwacji – zarówno prowadzący badanie, jak i objęci nim pacjenci wiedzieli jakie leki są podawane na danym etapie badania. Informacje te były dostępne także innym lekarzom sprawującym opiekę nad pacjentami i personelowi pielęgniarskiemu.

Wszystkie procedury badania zostały pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Polecenia Komisji dotyczące zawartości merytorycznej dokumentów dotyczących wyrażenia przez pacjentów świadomej zgody na udział w badaniu zostały w pełni zrealizowane.

Przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem pacjenci zapoznawali się z treścią formularzy „Świadomej zgody i informacji dla pacjenta” w wersjach dla kobiet i mężczyzn i „Danymi o spodziewanych korzyściach leczniczych i poznawczych dla osób poddanych badaniu”. Następnie odpowiadano na wszystkie zadawane przez pacjentów pytania, wyjaśniano wszelkie zaistniałe wątpliwości.

Wyrażenie zgody na udział w badaniu było poprzedzone czasem do namysłu, który wynosił od kilku godzin do 1-3 dni. Należy podkreślić, iż rekrutowano wyłącznie pacjentów dobrze zmotywowanych do udziału w badaniu, u osób tych objawy depresyjne charakteryzowały się dużym stopniem nasilenia i oporności na wcześniejsze leczenie. Zgoda była wyrażana poprzez złożenie przez pacjenta podpisu pod dokumentami: „Oświadczenie zgody pacjenta” (stosowano oddzielne wersje dla kobiet i mężczyzn) i „Oświadczenie zgody

na przetwarzanie danych”. W drugiej kolejności pod dokumentami podpisywał się prowadzący badanie.

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej zastosowany protokół badawczy rozpoczynał się od 2 tygodniowego okresu *washout*. Czas 2 tygodni uznano za wystarczający dla całkowitego usunięcia z osocza krwi wcześniej stosowanych leków psychotropowych i ich aktywnych metabolitów. W okresie tym dopuszczalne było doraźne podawanie preparatów anksjolitycznych oraz nasennych nieposiadających udowodnionego działania przeciwdepresyjnego, w tym: benzodwuzepin, leków nasennych, neuroleptyków (podawanych w celu sedacji), leków histaminolitycznych (podawanych w celu sedacji), leków niemających działania psychotropowego.

Po okresie *washout* wykonywano badanie psychiatryczne i fizykalne. We wszystkich badaniach psychiatrycznych stosowano Skalę Depresji Hamiltona (HDRS) i Inwentarz Depresji Becka (BDI). Na początku badania (przed okresem *washout*) wypełniano także „Kwestionariusz Katamnesticzny” zbierający informacje dotyczące danych demograficznych, dotychczasowego przebiegu choroby, jej leczenia, terapii obecnego epizodu, a także dane dotyczące stanu psychicznego i somatycznego (Aneks – strona 149). Każde przeprowadzone badanie psychiatryczne i fizykalne odnotowywano w Karcie Obserwacji Klinicznej Pacjenta - Case Report Form - CRF (Przy każdym badaniu fizykalnym wykonywano także pomiar podstawowych parametrów życiowych: ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała i wagi. Aneks – strona 152).

W drugiej kolejności w grupie badanej i kontrolnej przez okres 6-ciu tygodni podawano imipraminę – IMI (dawkowanie: 100-150mg/dz., podawana dwa razy dziennie, co 12 godzin, stosowano preparat: Imipramin, producent: Polfa Stargard Szczeciński, Polska, zezwolenie MZiOS nr: 743). Następnie w grupie badanej przez 6 tygodni podawano łącznie IMI (100-150mg/dz.) z amantadyną – AMA (dawkowanie: 100-150mg/dz., podawana dwa

razy dziennie, co 12 godzin, stosowano preparat: Amantix, producent: Merz Pharmaceuticals, Frankfurt nad Menem, Niemcy, zezwolenie MZiOS nr: 5712). W grupie kontrolnej w tym okresie (6 tyg.) kontynuowano leczenie samą imipraminą (100-150mg/dz.).

Kolejne badania psychiatryczne i fizykalne wykonywano w 3, 6, 9 i 12 tygodniu badania, co wraz z badaniem po okresie *washout* daje pięć punktów pomiarowych.

W obydwu grupach badania przeprowadzono pomiary farmakokinetyczne. U 12 pacjentów GB osoczowe poziomy IMI i jej demetylowanego metabolitu dezipraminy planowano zbadać 4-tero krotnie: w 3, 6, 9, i 12 tygodniu badania (po 3 i 6tyg. stosowania samej IMI, po 3 i 6tyg. łącznego podawania IMI i AMA). Pomiary te miały na celu kontrolę poziomu tymoleptyku, a także obserwację ewentualnego wpływu AMA na poziomy IMI i dezipraminy. Ograniczenie grupy pacjentów, u których planowano wykonać 4-tero krotne pomiary poziomu IMI i dezipraminy do 12 osób było spowodowane przesłankami ekonomicznymi, wykonanie tych badań u wszystkich pacjentów GB wiązałoby by się ze znacznym wzrostem kosztów.

U pozostałych 13 pacjentów GB i wszystkich osób z GK planowano wykonanie jednego pomiaru poziomów IMI i dezipraminy – w 6tyg. badania (po 6 tyg. podawania samej IMI), co miało umożliwić adekwatną kontrolę osoczowego stężenia stosowanego tymoleptyku.

Wszystkie pobrania osocza wykonywano około ósmej rano przez podaniem rannej dawki leków. Warunkiem ich przeprowadzenia była zgoda pacjentów, wyrażana oddzielnie przed każdym pojedynczym pobraniem. Pomiary osoczowych poziomów IMI i dezipraminy przeprowadzono dzięki współpracy z Zakładem Farmakologii i Zakładem Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie – Dr Zofia Rogóż, Prof. Władysława A. Daniel. Stosowano metodę chromatografii cieczonej HPLC prowadzoną według opisu Suftin i Jusko [270], używając aparat LaChrom (Merck-Hitachi)

wyposażony w detektor fluorescencyjny L-7480 i kolumny Econosphere C18 (Alltech, Carnforth England). Fluorescencja była badana dla fal o długości 240 i 370nm.

Rejestracja objawów ubocznych leczenia była prowadzona 5-cio krotnie przy każdym badaniu psychiatrycznym i fizykalnym: po washout, w 3, 6, 9 i 12 tygodniu leczenia. Wyniki każdorazowo odnotowywano w Karcie Obserwacji Klinicznej Pacjenta. Badanie prowadzono z zastosowaniem utworzonej na podstawie danych literaturowych listy objawów ubocznych AMA i IMI. Nasilenie objawów było określane 5-cioma stopniami nasilenia: brak, nieznaczne, umiarkowane, nasilone, bardzo nasilone. Wystąpienie objawów nasilonych lub bardzo nasilonych stanowiło wskazanie do przerwania badania. Lista objawów zawierała: objawy depresyjne (w szczególności obniżenie nastroju), napięcie psychiczne, lęk, senność, bezsenność, trudności w koncentracji uwagi, objawy napadów drgawkowych, objawy napadów padaczkowych innego rodzaju, objawy psychotyczne (w szczególności urojenia i omamy wzrokowe), trudności przy oddawaniu moczu, nudności, zawroty głowy, suchość śluzówek jamy ustnej, spadek ciśnienia tętniczego, wzrost ciśnienia tętniczego, objawy jaskry.

3.4. Zastosowane narzędzia badawcze

Narzędzia zastosowane w badaniach stanu psychicznego należą do tradycyjnego kanonu diagnostyki psychiatrycznej. Zarówno Skala Depresji Hamiltona (HDRS, Aneks – strona 154), jak i Inwentarz Depresji Becka (BDI, Aneks – strona 157) badają stopień nasilenia objawów depresyjnych [29, 101, 102, 294].

Spośród wielu dostępnych wariantów HDRS (17, 21 i 25 itemów) w badaniu zastosowano skalę 17-to itemową. Wynikało to z faktu, iż ta wersja wydaje się być najczęściej stosowana w badaniach farmakoterapeutycznych. HDRS wypełniany jest przez

badającego na podstawie zebranego wywiadu i badania stanu psychicznego pacjenta. Wyniki uzyskiwane w pomiarach wykonywanych przy zastosowaniu tego narzędzia można interpretować następująco: 23 i więcej punktów – bardzo ciężka depresja, 19 - 22 – ciężka depresja, 14 - 18 – depresja umiarkowana, 8 - 13 – depresja o niewielkim nasileniu, 0 - 7 – brak objawów depresyjnych [101, 102].

W zbudowanym z 21-stu itemów BDI uzyskiwane wyniki mogą być odczytywane jako: 30 i więcej punktów – ciężka depresja, 19 - 29 punktów – przedział od depresji umiarkowanej do ciężkiej, 10 - 18 punktów – przedział od depresji o niewielkim nasileniu do depresji umiarkowanej, 0 - 9 – od braku objawów depresyjnych do depresji o niewielkim nasileniu. BDI jest skalą wypełnianą przez pacjenta, dostarcza informacji dotyczących subiektywnej oceny nasilenia depresji. Pomimo długiego okresu stosowania tego testu nadal powszechnie uznaje się jego wysoką miarodajność [29, 294].

3.5. Metody statystycznego opracowania wyników

Obliczenia poprzedzone były kontrolną normalności rozkładu badanych zmiennych, przeprowadzoną z zastosowaniem testu Shapiro-Wilka [14, 91, 262]. Analizę danych statystycznych prowadzono porównując średnie oraz odchylenia standardowe wyników uzyskiwanych w HDRS i BDI.

Przeprowadzono następujące porównania:

1. Porównanie różnic statystycznych pomiędzy kolejnymi badaniami w GB i GK – porównanie w obrębie grup.
2. Porównanie różnic statystycznych pomiędzy wynikami uzyskanymi w kolejnych pomiarach między GB i GK – porównanie pomiędzy grupami.

Stwierdzenie rozkładu normalnego warunkowało zastosowanie następujących testów parametrycznych:

1. Test t dla prób zależnych.
2. Test t dla prób niezależnych.

Przy braku rozkładu normalnego stosowano testy nieparametryczne:

1. Test kolejności par Wilcoxon dla prób zależnych.
2. Test U Manna Whitney dla prób niezależnych.

Wymienione narzędzia statystyczne stosowano po stwierdzeniu istotnych statystycznie zależności w analizie wariancji przeprowadzonej ANOVA Kruskal-Wallis'a w przypadku rozkładów normalnych lub ANOVA Friedman'a przy ich braku.

Związki korelacyjne badano metodą korelacji Pearsona (w przypadku rozkładów normalnych) lub metodą korelacji rang Spermmana (w przypadku braku rozkładów normalnych) [14, 40, 74, 91, 262].

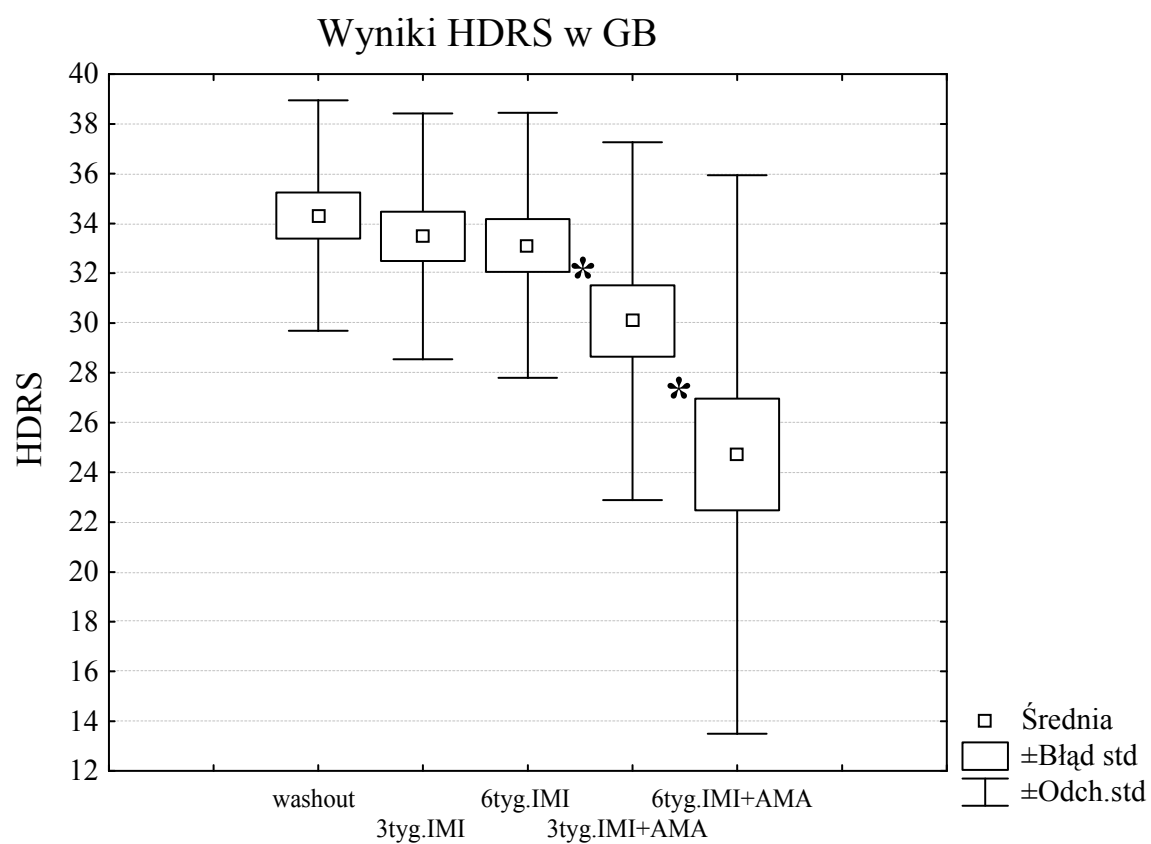
4. Uzyskane wyniki

Wydaje się, iż za najbardziej interesujący efekt prezentowanego badania należy uznać zmiany obserwowane w obrębie GB. W grupie tej w **HDRS** w pomiarach od 1 do 5 uzyskano następujące wyniki: 34.32 ± 4.63 , 33.48 ± 4.94 , 33.12 ± 5.33 , 30.08 ± 7.19 , 24.72 ± 11.22 , a w **BDI**: 50.28 ± 9.12 , 49.40 ± 8.37 , 49.16 ± 7.91 , 45.44 ± 10.45 , 37.68 ± 14.92 – tabela 6, wykresy 1 i 2.

Tabela 6.

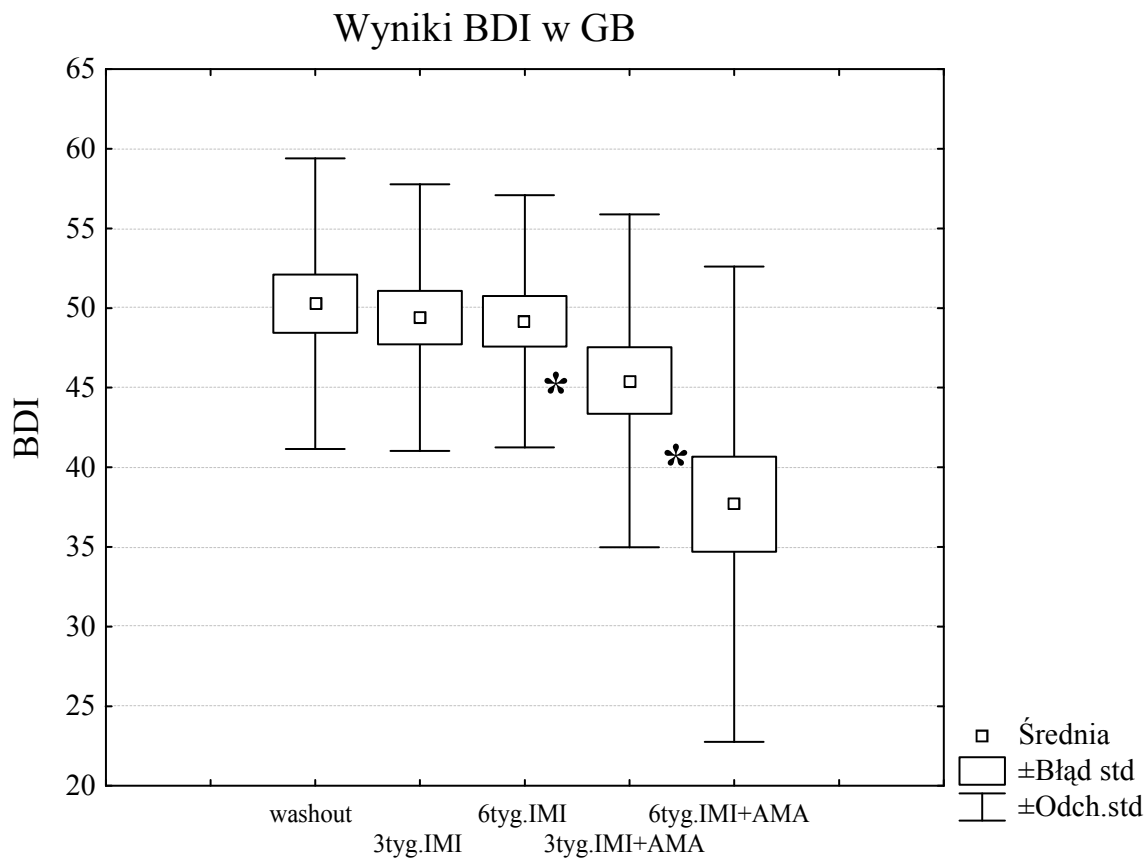
<i>Uzyskane wyniki badawcze w GB - pomiary:</i>					
	1. washout	2. 3tyg.IMI	3. 6tyg.IMI	4. 3tyg.IMI+AMA	5. 6tyg.IMI+AMA
HDRS:	34.32 ± 4.63	33.48 ± 4.94	33.12 ± 5.33	30.08 ± 7.19	24.72 ± 11.22
BDI:	50.28 ± 9.12	49.40 ± 8.37	49.16 ± 7.91	45.44 ± 10.45	37.68 ± 14.92

Wykres 1.



* - $P < 0.05$

Wykres 2.



* - $P < 0.05$

Kontrola normalności rozkładu przeprowadzona testem Shapiro-Wilka wykazała brak rozkładu normalnego badanych zmiennych we wszystkich pomiarach w HDRS i BDI ($p < 0.05$). Wynikiem tego było zastosowanie w analizie statystycznej testów nieparametrycznych. We wszystkich punktach pomiarowych wyniki uzyskane w HDRS i BDI korelowały dodatnio, współczynniki R Spermmana mieściły się w przedziale 0.5 – 0.7, co odpowiada wysokiemu stopniowi korelacji przy $p < 0.05$ – **tabela 7**.

Tabela 7.

<i>Korelacje wyników HDRS i BDI w GB</i>		
Pomiar	R Spermiana	P
1.	0.576032	P < 0.05
2.	0.541708	P < 0.05
3.	0.687682	P < 0.001
4.	0.676136	P < 0.001
5.	0.587770	P < 0.05

W celu wykazania występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy kolejnymi pomiarami w HDRS i BDI zastosowano ANOVĘ Friedman'a, która je potwierdziła ($p < 0.05$). W dalszej kolejności użyto testu kolejności par Wilcoxona. Obliczenia przeprowadzone przy jego zastosowaniu wykazały brak istotnych statystycznie różnic w HDRS i BDI pomiędzy pomiarami 1 i 2, a także 2 i 3. Porównanie pomiarów 1 i 3 również nie wykazało istotnej różnicy. Różnice te odnaleziono porównując pomiary: 3 i 4, 4 i 5, a także 1 i 4, 1 i 5 – **tabela 8 i 9, wykresy 1 i 2.**

Tabela 8.

<i>Wyniki porównań pomiędzy pomiarami w HDRS w GB</i>		
Porównywane pomiary:	Uzyskane wartości:	P - test kolejności par Wilcoxona:
1. vs 2.	34.32 ± 4.63 vs 33.48 ± 4.94	NS
2. vs 3.	33.48 ± 4.94 vs 33.12 ± 5.33	NS
1. vs 3.	34.32 ± 4.63 vs 33.12 ± 5.33	NS
3. vs 4.	33.12 ± 5.33 vs 30.08 ± 7.19	P < 0.05
4. vs 5.	30.08 ± 7.19 vs 24.72 ± 11.22	P < 0.05
1. vs 4.	34.32 ± 4.63 vs 30.08 ± 7.19	P < 0.05
1. vs 5.	34.32 ± 4.63 vs 24.72 ± 11.22	P < 0.001

NS – nieistotne statystycznie

Tabela 9.

<i>Wyniki porównań pomiędzy pomiarami w BDI w GB</i>		
Porównywane pomiary:	Uzyskane wartości:	P - test kolejności par Wilcoxona:
1. vs 2.	50.28 ± 9.12 vs 49.40 ± 8.37	NS
2. vs 3.	49.40 ± 8.37 vs 49.16 ± 7.91	NS
1. vs 3.	50.28 ± 9.12 vs 49.16 ± 7.91	NS
3. vs 4.	49.16 ± 7.91 vs 45.44 ± 10.45	P < 0.05
4. vs 5.	45.44 ± 10.45 vs 37.68 ± 14.92	P < 0.05
1. vs 4.	50.28 ± 9.12 vs 45.44 ± 10.45	P < 0.05
1. vs 5.	50.28 ± 9.12 vs 37.68 ± 14.92	P < 0.001

NS – nieistotne statystycznie

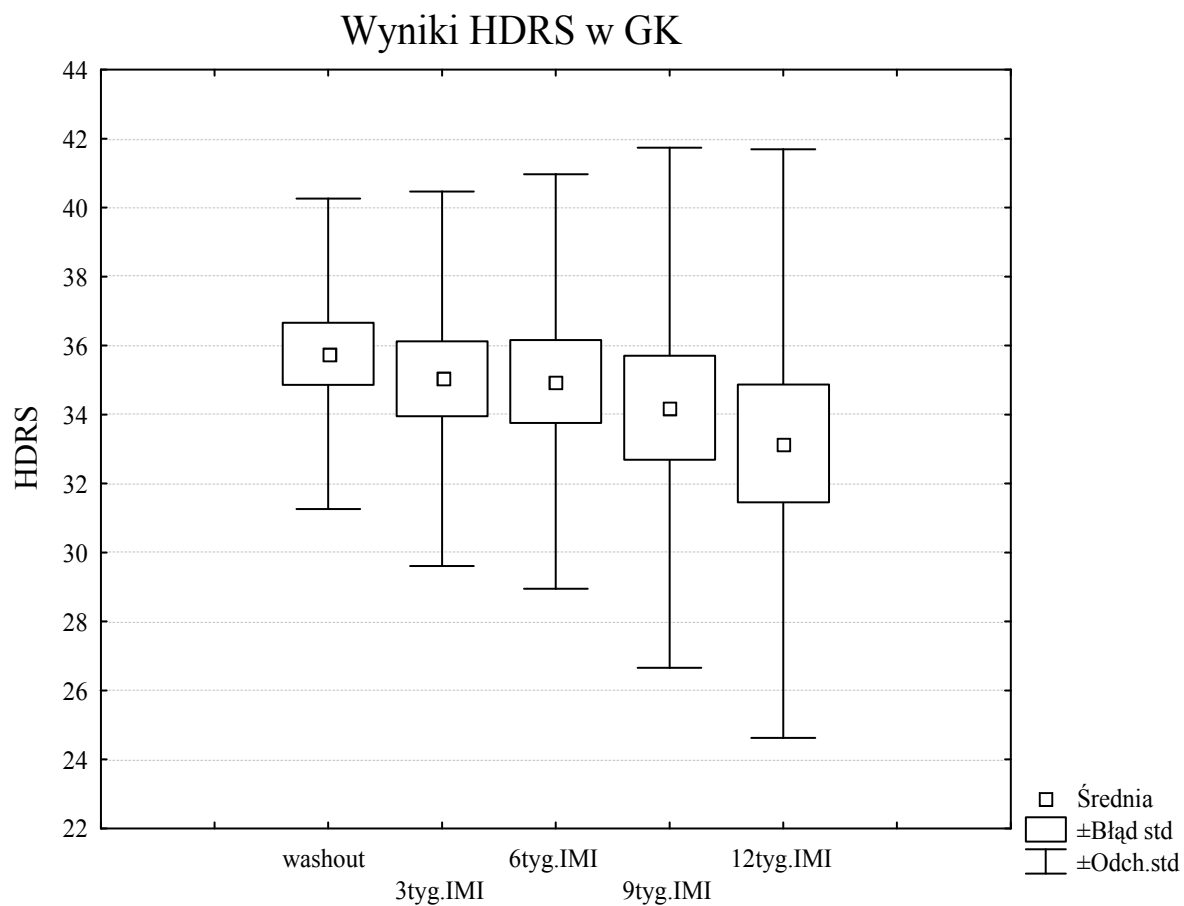
Porównując wyniki HDRS 1 i 5 badania w GB należy stwierdzić, iż poprawę definiowaną jako 50% redukcja punktacji osiągnęło 6 (24%) pacjentów. Stan remisji, którego odpowiednikiem jest wynik 7 i mniej punktów odnotowano w 5 pomiarze u tylko u 1 (4%) pacjenta.

W GK w pomiarach od 1 do 5 otrzymano następujące wyniki – **HDRS** odpowiednio: 35.76 ± 4.50, 35.04 ± 5.43, 34.96 ± 6.01, 34.20 ± 7.54, 33.16 ± 8.53, **BDI**: 52.36 ± 7.16, 51.84 ± 8.17, 51.64 ± 7.84, 50.80 ± 7.29, 49.60 ± 9.59 – **tabela 10, wykresy 3 i 4.**

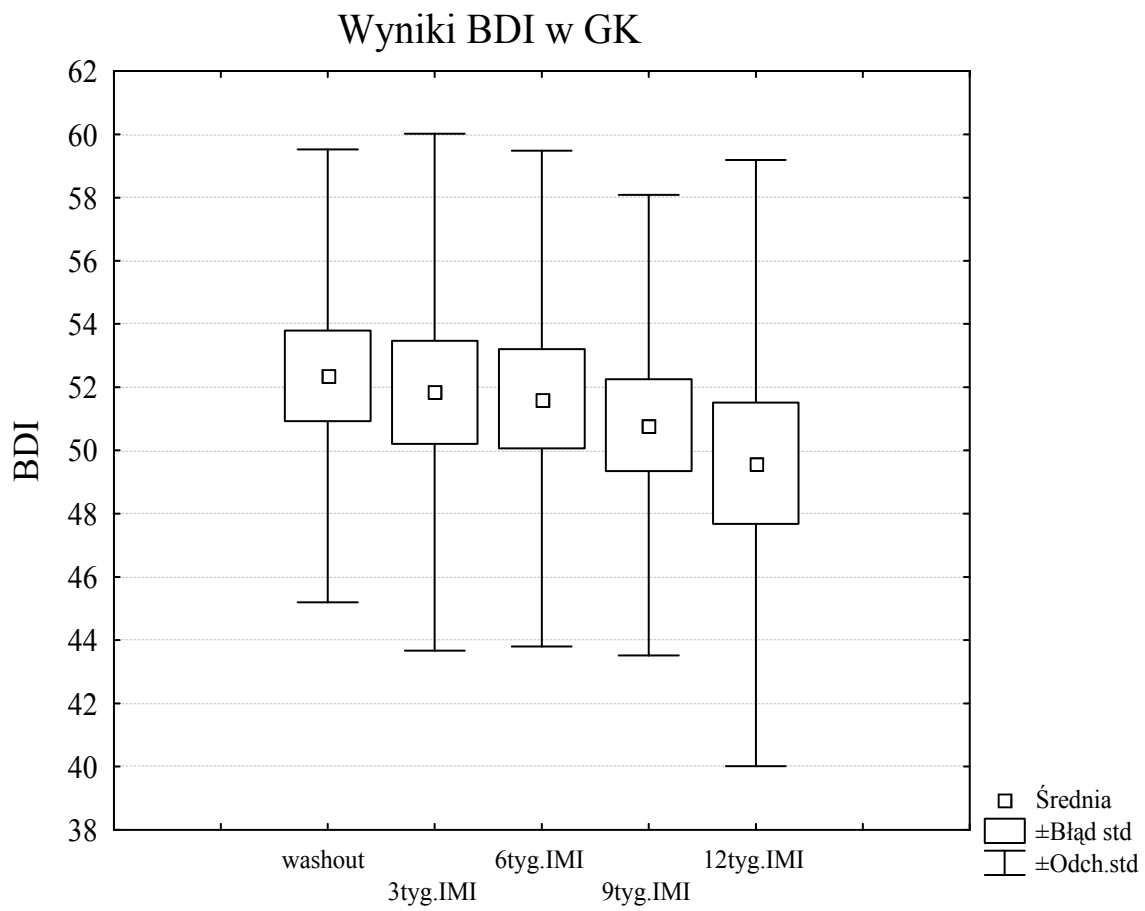
Tabela 10.

<i>Uzyskane wyniki badawcze w GK - pomiary:</i>					
	1. washout	2. 3tyg.IMI	3. 6tyg.IMI	4. 9tyg.IMI	5. 12tyg.IMI
HDRS:	35.76 ± 4.50	35.04 ± 5.43	34.96 ± 6.01	34.20 ± 7.54	33.16 ± 8.53
BDI:	52.36 ± 7.16	51.84 ± 8.17	51.64 ± 7.84	50.80 ± 7.29	49.60 ± 9.59

Wykres 3.



Wykres 4.



W GK we wszystkich pomiarach HDRS i BDI zaobserwowano brak rozkładu normalnego (stosowano test Shapiro-Wilka). Zastosowano testy nieparametryczne. Wyniki w HDRS i BDI korelowały dodatnio we wszystkich pomiarach. Współczynniki R Spermmana przyjmowały wartości 0.5 – 0.7 – co wskazuje na wysoki stopień korelacji. Współczynniki p badane dla wszystkich korelacji przyjmowały wartości poniżej 0.05 – **tabela 11**.

Tabela 11.

<i>Korelacje wyników HDRS i BDI w GK</i>		
Pomiar	R Spermmana	P
1.	0.595460	P < 0.05
2.	0.560851	P < 0.05
3.	0.597703	P < 0.05
4.	0.608267	P < 0.05
5.	0.680789	P < 0.001

Występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy pomiarami wykluczono stosując ANOVĘ Friedman’a – uzyskane wartości p wyniosły powyżej 0.05. Brak istotnych różnic potwierdzono testem kolejności par Wilcoxon, porównując pomiary 1 i 2, 2 i 3, 1 i 3, 3 i 4, 4 i 5, 1 i 4, 1 i 5 - **tabela 12 i 13, wykresy 3 i 4**.

Tabela 12.

<i>Wyniki porównań pomiędzy pomiarami w HDRS w GK</i>		
Porównywane pomiary:	Uzyskane wartości:	P - test kolejności par Wilcoxon:
1. vs 2.	35.76 ± 4.50 vs 35.04 ± 5.43	NS
2. vs 3.	35.04 ± 5.43 vs 34.96 ± 6.01	NS
1. vs 3.	35.76 ± 4.50 vs 34.96 ± 6.01	NS
3. vs 4.	34.96 ± 6.01 vs 34.20 ± 7.54	NS
4. vs 5.	34.20 ± 7.54 vs 33.16 ± 8.53	NS
1. vs 4.	35.76 ± 4.50 vs 34.20 ± 7.54	NS
1. vs 5.	35.76 ± 4.50 vs 33.16 ± 8.53	NS

NS – nieistotne statystycznie

Tabela 13.

<i>Wyniki porównań pomiędzy pomiarami w BDI w GK</i>		
Porównywane pomiary:	Uzyskane wartości:	P - test kolejności par Wilcoxon:
1. vs 2.	52.36 ± 7.16 vs 51.84 ± 8.17	NS
2. vs 3.	51.84 ± 8.17 vs 51.64 ± 7.84	NS
1. vs 3.	52.36 ± 7.16 vs 51.64 ± 7.84	NS
3. vs 4.	51.64 ± 7.84 vs 50.80 ± 7.29	NS
4. vs 5.	50.80 ± 7.29 vs 49.60 ± 9.59	NS
1. vs 4.	52.36 ± 7.16 vs 50.80 ± 7.29	NS
1. vs 5.	52.36 ± 7.16 vs 49.60 ± 9.59	NS

NS – nieistotne statystycznie

W GK porównanie wyników HDRS 1 i 5 badania nie wykazało przypadków poprawy – redukcji punktacji o co najmniej 50%. U żadnego pacjenta nie odnotowano także w 5 pomiarze wyników równych lub mniejszych od 7 punktów – nie odnotowano przypadków remisji.

Porównanie przeprowadzone pomiędzy GB i GK wykazało, iż w badaniach 1, 2, 3 i 4 brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w HRDS, jaki i w BDI (do porównania stosowano test U Manna Whitneya). Natomiast w badaniu 5 odnotowano różnicę istotną statystycznie, punktacja w GB w HDRS i BDI była znacząco niższa - **tabele 14 i 15** wykresy 5 i 6.

Tabela 14.

<i>Wyniki porównania pomiędzy GB i GK w HDRS</i>			
Badanie:	GB:	GK:	P - test U Manna Whitneya:
1.	34.32 ± 4.63	35.76 ± 4.50	NS
2.	33.48 ± 4.94	35.04 ± 5.43	NS
3.	33.12 ± 5.33	34.96 ± 6.01	NS
4.	30.08 ± 7.19	34.20 ± 7.54	NS
5.	24.72 ± 11.22	33.16 ± 8.53	P<0.05

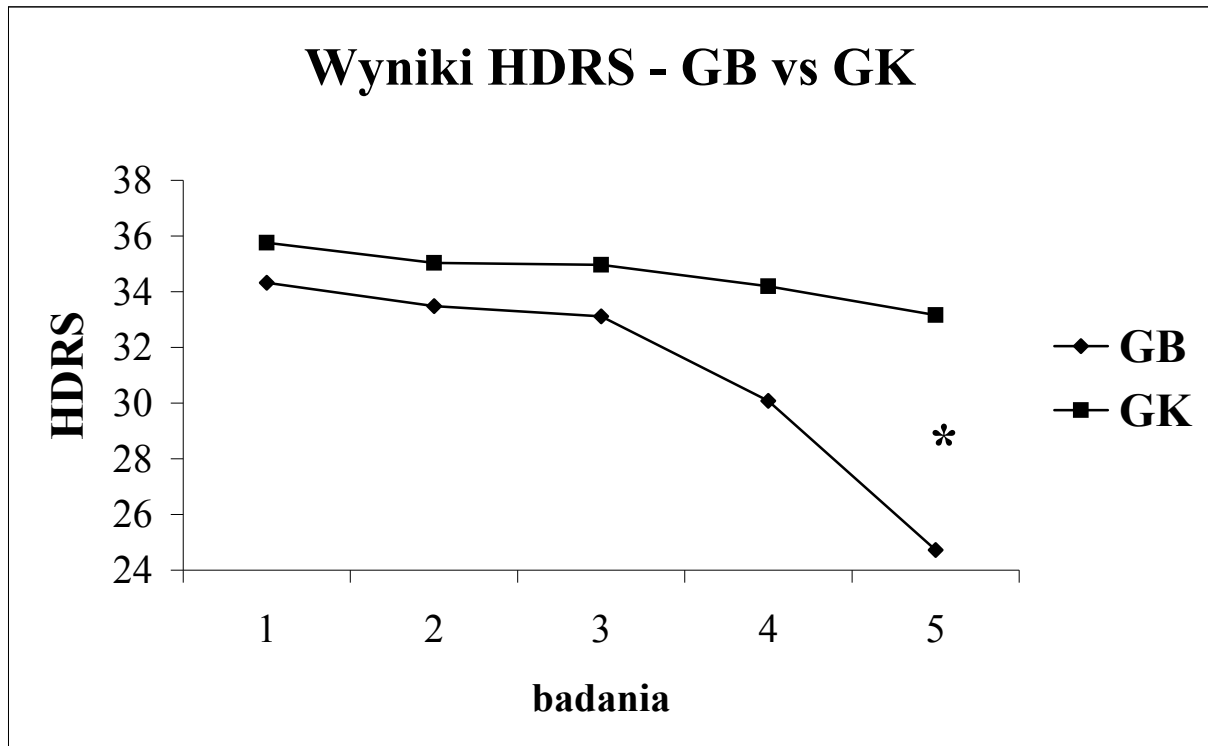
NS – nieistotne statystycznie

Tabela 15.

<i>Wyniki porównania pomiędzy GB i GK w BDI</i>			
Badanie:	GB:	GK:	P - Test U Manna Whitneya:
1.	50.28 ± 9.12	52.36 ± 7.16	NS
2.	49.40 ± 8.37	51.84 ± 8.17	NS
3.	49.16 ± 7.91	51.64 ± 7.84	NS
4.	45.44 ± 10.45	50.80 ± 7.29	NS
5.	37.68 ± 14.92	49.60 ± 9.59	P<0.05

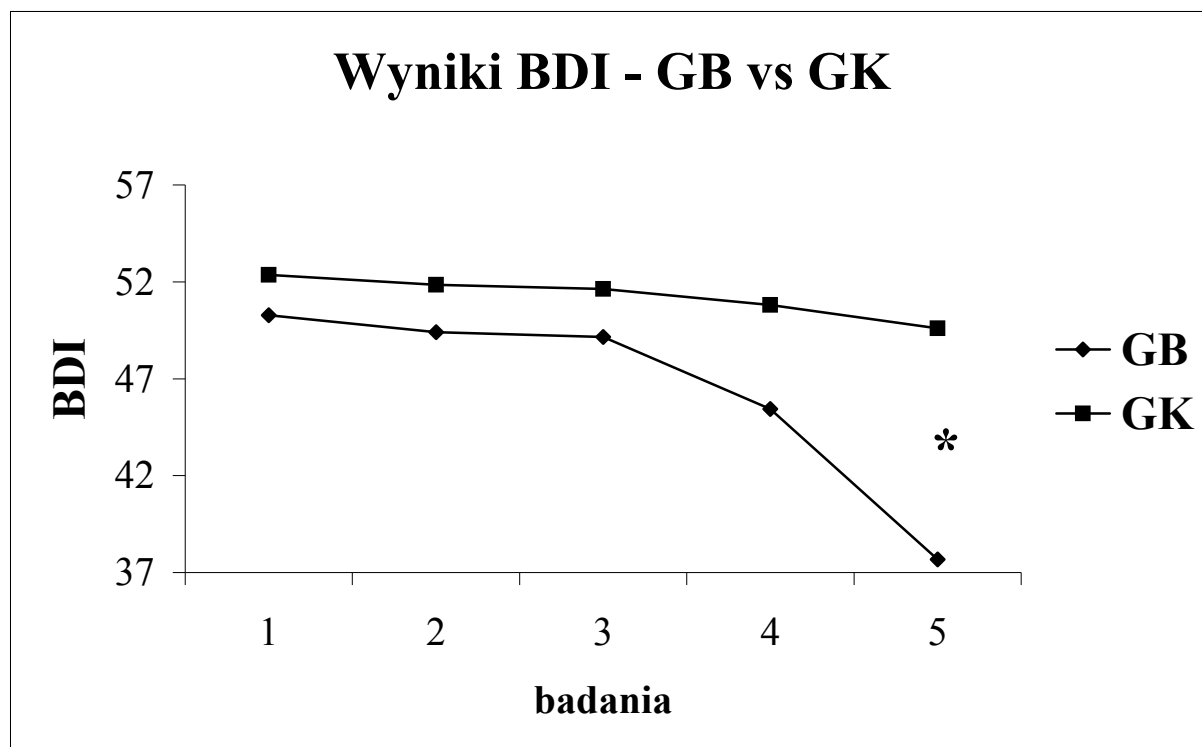
NS – nieistotne statystycznie

Wykres 5.



* - $P < 0,05$

Wykres 6.



* - $P < 0,05$

Badania farmakokinetyczne w 4-rech (3, 6, 9 i 12 tyg. badania) punktach pomiarowych przeprowadzono u 9 pacjentów GB. Pozostali pacjenci nie wyrażali na nie zgody (Pierwotnie planowano wykonanie ich u 12 osób). Uzyskane wyniki przedstawiono w **tabeli 16**. U większości pacjentów suma stężeń IMI i dezipraminy zawierała się w wymaganym przedziale 100-300ng/ml. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi pomiarami (przy porównaniach stosowano ANOVĘ i test Dunetta).

Tabela 16.

Dawka IMI mg/dz.	Poziom osoczowy – ng/ml	Pomiary:			
		3tyg.IMI	6tyg.IMI	3tyg.IMI+AMA	6tyg.IMI+AMA
150mg (N=3)	IMI	205.1±65.8	188.5±63.9	137.6±34.3	236.4±98.5
	Dezipramina	158.6±38.5	192.0±83.9	225.9±82.8	224.5±89.8
	IMI+Dezipramina	363.7±44.6	380.5±70.7	363.5±77.3	460.9±94.9
100mg (N=6)	IMI	63.3±15.7	66.0±15.7	67.2±16.9	86.0±40.4
	Dezipramina	120.5±37.0	119.9±21.4	109.3±28.2	97.9±27.5
	IMI+Dezipramina	185.8±44.2	186.0±20.8	176.5±25.9	183.9±44.8

Wśród pozostałych 13 pacjentów GB, u których planowano jednokrotne wykonanie pomiaru osoczowego stężenia IMI i dezipraminy (po 6-ciu tygodniach podawania IMI) zgodę na to badanie wyraziło jedynie 6 osób. U większości z nich suma stężeń IMI i dezipraminy zawierała się w wymaganym przedziale 100-300ng/ml, przyjmując średnią wartość: 285.2 ± 50.3 ng/ml.

Na wykonanie pomiarów farmakokinetycznych wyraziło zgodę 15 pacjentów GK. Suma stężeń IMI i dezipraminy u większości z nich zawierała się w przedziale 100-300ng/ml, jej średnia wartość wyniosła 254.1 ± 90.6 .

W obrębie GB i GK zarejestrowano podobne rozpowszechnienie objawów ubocznych leczenia, których charakter i nasilenie nie stanowiły przeciwwskazania do kontynuowania badania. Suchość śluzówek jamy ustnej wystąpiła u 14 pacjentów GB i 12 GK (jej nasilenie było określane jako nieznaczne lub umiarkowane). U 7 osób GB i 5 GK wystąpiło obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zakres obniżenia wynosił 5-15mmHg). Należy podkreślić, iż wymienione objawy uboczne wystąpiły w czasie rozpoczęcia leczenia IMI i nie uległy nasileniu po dołączeniu do niej AMA. Jedna osoba z GB zgłosiła występowanie nieznacznych, trwających około jeden dzień trudności przy oddawaniu moczu, które nie stwarzały nasilonego dyskomfortu i ustąpiły samoistnie (dolegliwości te wystąpiły u kobiety, brak współwystępującej patologii somatycznej sugeruje antycholinergiczne pochodzenie objawu). U jednego pacjenta GK wystąpiły trwające jeden do dwóch dni nieznaczne zaburzenia ostrości widzenia.

7 (28%) pacjentów GB i 9 (36%) GK zgłaszało na początku badania występowanie myśli samobójczych. U wszystkich tych osób w trakcie badania myśli samobójcze wykazywały tendencję do powolnej redukcji, a w końcowym punkcie badania były nieobecne. W czasie badania nie zaobserwowano pojawienia się myśli samobójczych u pacjentów, u których wcześniej one nie występowały. W czasie badania w obrębie GB i GK nie obserwowano prób samobójczych i wszelkich innych rodzajów zachowań autoagresywnych.

5. Omówienie wyników, dyskusja

Najważniejszą częścią badania była obserwacja przeprowadzona w GB. W jej obrębie przez pierwsze 6 tygodni podawania samej imipraminy nie zaobserwowano istotnej poprawy stanu psychicznego, co jednoznacznie wynika z braku różnic statystycznych przy porównaniu pomiędzy badaniami 1 i 2, 2 i 3, a także 1 i 3.

Dołączenie do imipraminy amantadyny spowodowało redukcję nasilenia objawów depresyjnych, która została zaobserwowana już w czasie pierwszych 3 tygodni ich łącznego stosowania i widoczna jest w istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pomiarem 3 i 4. Kontynuacja terapii łączonej trwająca następne 3 tygodnie przyniosła dalszą istotną redukcję nasilenia depresji – badanie 4 vs 5.

Porównanie punktacji uzyskanej na początku badania (po *washout*) i po 3 i 6 tygodniach stosowania amantadyny (badanie 1 vs 4 i 1 vs 5) wykazało istotne różnice, co wskazuje na całościową efektywność zastosowanego modelu terapii - **tabele 8 i 9, wykresy 1 i 2**.

Wymienione zjawiska obserwowano zarówno w HDRS, jak i w BDI, co potwierdza zgodność w ocenie dokonującej się poprawy stanu psychicznego pomiędzy badanymi a badającym. Ma to istotne znaczenie biorąc pod uwagę otwarty charakter badania.

Narastanie poprawy stanu psychicznego w okresie podawania amantadyny wydaje się wskazywać na jej aktywność potencjalizacyjną wobec działania przeciwdepresyjnego imipraminy. Tymoleptyczna aktywność samej amantadyny byłaby możliwa do zaobserwowania wyłącznie po jej zastosowaniu w monoterapii.

Rejestracja potencjalizacyjnej aktywności amantadyny potwierdza wcześniejsze obserwacje prowadzone w ramach badań eksperymentalnych [157, 223, 224], i klinicznych [222, 269]. Aktywność potencjalizacyjna amantadyny może być tłumaczona poprzez liczne

mechanizmy jej działania farmakodynamicznego wyrażone oddziaływaniem na liczne układy neurotransmisyjne.

Poprzez niekompetytywny antagonizm wobec miejsca glutaminianowego receptorów NMDA amantadyna wpływa na układ glutaminianergiczny [109, 111, 135, 172, 224]. Oddziałuje na układ dopaminergiczny i noradrenergiczny przy udziale receptorów D₂, D₃ oraz α_1 [68, 88, 221, 223].

Aktywacja układu dopaminergicznego może dokonywać się także w sposób pośredni, poprzez antagonizm wobec receptorów NMDA zmniejszający aktywność układu glutaminianergicznego [57, 111, 135, 172].

Obserwowano także wpływ amantadyny na układ serotonergiczny [99, 105, 108] i aktywność monoaminooksydazy [99, 277, 299]. Jej działanie porównywano również do amfetaminy [111].

Doszukiwano się także wpływu amantadyny na receptory σ i poziomy β -endorfin i β -lipotropin [226, 253]. (Dokładnie zagadnienia te omówiono we Wstępie w podrozdziale: 1.3. Potencjalizacyjna aktywność amantadyny – strona 28.).

Łączne podawanie imipraminy i amantadyny przełamało wcześniejszą długotrwałą lekooporność. Nasuwa się pytanie o możliwości porównania amantadyny z innymi substancjami o udowodnionej skuteczności potencjalizacyjnej (np. sole litu, trójjodotyronina). Tego rodzaju badania umożliwiłyby zastosowanie metodologii podwójnie ślepej próby i kontroli placebo.

Obserwowana względna poprawa stanu psychicznego wynikająca z potencjalizacyjnej aktywności amantadyny nie może przysłańać końcowych wyników leczenia odnotowanych w GB. Poprawę standardowo definiowaną jako 50% redukcja punktacji w HDRS uzyskało tylko 6 (24%) pacjentów (porównanie badań 1 vs 5). W 5 pomiarze tylko u 1 (4%) osoby odnotowano wynik mniejszy lub równy 7 co może być interpretowane jako osiągnięcie

remisji. Tak niski odsetek popraw i remisji może wynikać z dużego nasilenia objawów depresyjnych na początku badania (HDRS: 34.32 ± 4.63 , BDI: 50.28 ± 9.12), a także ze znacznej, dobrze udokumentowanej lekooporności – **tabele 3 i 4**.

Wydaje się, iż wyniki badawcze uzyskane w obrębie GB zaprzeczają obserwacjom sugerującym depresjogenne działanie AMA [39]. Jej dołączenie do leczenia spowodowało znacząca redukcje nasilenia objawów depresyjnych.

W obrębie GK nie zaobserwowano istotnej statystycznie redukcji nasilenia objawów depresyjnych. Wniosek ten znajduje pełne potwierdzenie w porównaniach pomiędzy wynikami uzyskanymi w poszczególnych pomiarach: 1 vs 2, 2 vs 3, 1 vs 3, 3 vs 4, 4 vs 5, 1 vs 4, 1 vs 5 - **tabele 12 i 13, wykresy 3 i 4**.

Żaden z pacjentów GK nie osiągnął poprawy (redukcja punktacji HDRS o 50 i więcej procent) i remisji (końcowy wyniki HDRS mniejszy lub równy 7). Jakkolwiek redukcja nasilenia objawów depresyjnych obserwowana w GB była zaznaczona głównie w postaci istotnie statystycznego spadku punktacji w HDRS i BDI, a uzyskany odsetek popraw i remisji (24% i 6%) był nieznaczny, należy zauważyć, iż w obrębie GK nie zanotowano istotnej statystycznie redukcji nasilenia depresji, nie odnotowano wystąpienia popraw i remisji.

Różnice pomiędzy GB i GK uwidaczniają się także przy porównaniu wyników uzyskiwanych w HDRS i BDI w kolejnych badaniach. Od pomiaru 1 do 4 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Znacząco mniejsze nasilenie objawów depresyjnych odnotowano w GB w badaniu 5 zarówno w HDRS, jaki i w BDI – **tabele 14 i 15, wykresy 5 i 6**. Obserwacja ta może wskazywać na większą skuteczność leczenia stosowanego w GB.

Zatem zestawiając ze sobą końcowe efekty leczenia uzyskane w GB i GK należy stwierdzić, iż trudno porównywać jakość remisji uzyskanych w obydwu grupach badania, ponieważ w obrębie GK żaden z pacjentów nie osiągnął poprawy i remisji. Obserwowana w

GK tendencja do redukcji nasilenia objawów depresyjnych w kolejnych punktach pomiarowych nie została potwierdzona statystycznie.

Interesujących danych dostarczyła farmakokinetyczna część badania. Pomiarы osoczowych poziomów imipraminy i dezipraminy wykonane wśród 9-ciu pacjentów GB wykazały, iż amantadyna nie wpływa na nie znacząco, wykluczono zatem farmakokinetyczny charakter interakcji imipraminy i amantadyny (**tabela 16**). Potencjalizacyjny efekt amantadyny nie może być tłumaczony jej wpływem na poziom imipraminy.

Wyjaśnienia wymaga fakt, dlaczego w prezentowanym badaniu nie zastosowano procedur podwójnie ślepej próby i kontroli placebo. Jego otwarty charakter w oczywisty sposób pomniejszył wartość poznawczą otrzymanych wyników. Pacjenci z GB pozostawali pod wpływem oddziaływań psychologicznych znanych powszechnie jako *efekt placebo*. W czasie łącznego podawania imipraminy i amantadyny byli poinformowani o eksperymentalnym charakterze stosowanej terapii, co musiało wywierać niebagatelny wpływ na jej efekty.

Z drugiej strony otwartość procedury badania w ogromnym stopniu poprawiała jego bezpieczeństwo. Poziom wiedzy dotyczącej objawów ubocznych łącznego stosowania imipraminy i amantadyny był niewystarczający dla bezpiecznego prowadzenia tego rodzaju badania przy zastosowaniu podwójnie ślepej próby. Szczególny niepokój wzbudzała możliwość indukowania przez amantadynę depresji i objawów psychiatrycznych (głównie omamów wzrokowych i urojeń) [39, 111]. Względy bezpieczeństwa powodowały także, iż Komisja Bioetyczna Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego uznawała spełnienie kryteriów otwartości za warunek konieczny dla przeprowadzenia badania.

Należ podkreślić, iż obserwowane objawy uboczne leczenia były niegroźne. Odnotowaną suchość śluzówek jamy ustnej, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przejściowe trudności przy oddawaniu moczu i zaburzenia ostrości widzenia należy uznać za typowe efekty uboczne

imipraminy. Objawy te nie zostały nasilone przez dołączenie amantadyny. Nie zaobserwowano także działań ubocznych swoistych dla połączenia obydwu leków.

Występujące na początku badania u 16 (32%) pacjentów myśli samobójcze ustąpiły w czasie jego trwania. Zjawisko to było obserwowane bez względu na stopień poprawy stanu psychicznego. Mogło zatem wynikać z szeroko rozumianego *efektu placebo*, w ramach którego opieka i zainteresowanie stały się istotnymi czynnikami leczącymi. Żaden z badanych nie podjął próby samobójczej. W GB ustąpienie myśli samobójczych można traktować jako kolejny argument przeczący depresjogenicznej aktywności amantadyny.

Wydaje się, iż należy ściśle zdefiniować korzyści poznawcze jakie pomimo wielu istotnych ograniczeń przyniosło prezentowane badanie. Pozytywnie zweryfikowano hipotezy badawcze. Potwierdzono postulowany na podstawie wcześniejszych badań i dostępnej wiedzy teoretycznej potencjalizacyjny wpływ amantadyny na przeciwdepresyjne działanie imipraminy. Działanie potencjalizacyjne amantadyny przyniosło poprawę stanu psychicznego u pacjentów, u których objawy depresyjne cechowała nasilona, dobrze udokumentowaną lekooporność. Wśród osób leczonych samą imipraminą zjawisko to nie wystąpiło.

Badania wykonane w części farmakokinetycznej wykazały, iż amantadyna nie wpływa znacząco na poziom imipraminy. Zatem działanie potencjalizacyjne amantadyny nie dokonuje się poprzez zwiększanie przez nią poziomu osoczowego imipraminy. Efekt potencjalizacyjny musi być tłumaczony poprzez mechanizmy farmakodynamiczne amantadyny - niekompetytywne antagonizmy wobec miejsca glutaminianowego receptorów MND A [109, 111, 135, 172, 224].

Niniejsze badanie może być traktowane jako rodzaj badania pilotażowego, rozpoczynającego dalszą eksplorację prezentowanych zagadnień. Ostatecznym potwierdzeniem potencjalizacyjnej efektywności amantadyny mogłoby być porównanie jej działania z powszechnie uznanymi potencjalizatorami takimi jak lit, czy trójjodotyronina.

Prawidłowe przeprowadzenie tego rodzaju badań musiałoby wiązać się z zastosowaniem metodologii podwójnie ślepej próby.

6. Wnioski

Prezentowane badanie, pomimo pilotażowego charakteru może upoważniać do wysunięcia następujących wniosków:

1. Amantadyna potencjalizuje działanie przeciwdepresyjne imipraminy, co zaobserwowano w odniesieniu do objawów depresyjnych opornych na wcześniejsze leczenie. W ten sposób została zweryfikowana pozytywnie hipoteza pierwsza.
2. Amantadyna nie nasiliła znacząco objawów ubocznych imipraminy. Nie obserwowano działań ubocznych, które możnaby uznać za swoiste dla tego połączenia. Łączne podawanie obydwu leków uznano za jednoznacznie bezpieczne. Potwierdza to drugą hipotezę badawczą.
3. Amantadyna nie powodowała znaczącego wzrostu poziomu osoczowego imipraminy. Zatem jej działanie potencjalizacyjne musi wynikać z oddziaływań o charakterze farmakodynamicznym, co potwierdza trzecią hipotezę.
4. Pozytywne wyniki dalszych badań, w tym porównania efektywności potencjalizacyjnej amantadyny, litu i trójjodotyroniny, mogłyby wskazywać na potrzebę szerszego zastosowania amantadyny w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego.

7. Streszczenie

Wstęp: Depresja lekooporna stanowi duże wyzwanie dla współczesnej psychiatrii. Około 40% pacjentów ze zdiagnozowaną depresją nie odpowiada na leczenie pierwszego rzutu. Wprowadzono różnorodne terapie łączone, w tym augmentację leków przeciwdepresyjnych takimi substancjami jak: sole litu, leki przeciwpadaczkowe, hormony tarczycy, hormony płciowe, inhibitory syntezy glikokortykoidów, tryptofan, buspiron, pindolol, atypowe neuroleptyki, agoniści postsynaptycznych receptorów dopaminowych, psychostymulanty. Działanie augmentacji amantadyny może być związane z: wpływem na transmisję dopaminową, noradrenergiczną i serotoninową, inhibicją MAO, aktywnością podobną do amfetaminy, wpływem na uwalnianie β -endorfin i β -lipotropin, interakcją z receptorami σ i z antagonizmem wobec receptorów NMDA.

Cel pracy: **1)** Najważniejszym celem badania było ustalenie skuteczności leczenia łączonego imipraminą i amantadyną u pacjentów prezentujących objawy depresyjne (choroba afektywna jednobiegunowa) oporne na dotychczasowe leczenie. **2)** Badanie miało także wykazać efekty uboczne tego rodzaju leczenia. **3)** Badano osoczowe stężenia imipraminy i dezipraminy w celu obserwacji charakteru interakcji farmakokinetycznych zachodzących pomiędzy amantadyną i imipraminą.

Metodyka: Badana grupa: W okresie od września 2000r. do października 2005r. włączono do badania 55 pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne głębokiego epizodu depresyjnego bez objawów psychotycznych, w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (ICD-10). Pacjenci byli randomizowani do grupy badanej (GB): 28 osób otrzymujących imipraminę w połączeniu z amantadyną i grupy kontrolnej (GK): 27 pacjentów leczonych samą imipraminą. 3 pacjentów w GB i 2 w GK wycofało zgodę na udział w badaniu – ich dane nie były brane pod uwagę przy opracowaniu wyników. 50 pacjentów ukończyło badanie (25 w GB i 25 w GK, 15 mężczyzn, 35 kobiet, w wieku: 33 –

55 lat). Wszyscy pacjenci spełniali kryteria lekooporności definiowanej jako brak efektu terapeutycznego obserwowany po zastosowaniu co najmniej dwóch antydepresantów należących do różnych grup, podawanych w odpowiednich dawkach, przez co najmniej 4 tygodnie każdy. Średni dotychczasowy czas trwania choroby wynosił 12.1 lat, wystąpiło 7.2 epizodów. Na początku badania (po *washout*) GB i GK nie różniły się znacząco pod względem nasilenia objawów depresyjnych (HDRS: 34.3 vs 35.8, BDI: 50.3 vs 52.4). Procedura badania: Realizacja badania była poprzedzona zgodą Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Było ono prowadzone jako obserwacja otwarta. Po dwóch tygodniach *washout* pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: GB otrzymywała przez okres 6-ciu tygodni imipraminę (100-150 mg/dz., podawana dwa razy dziennie), następnie na okres dalszych 6-ciu tygodni do imipraminy dołączano amantadynę (100-150 mg/dz., podawana dwa razy dziennie), GK była przez okres 12-tu tygodni leczona samą imipraminą (100-150 mg/dz., podawana dwa razy dziennie). Efektywność stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego była badana z zastosowaniem Skali Depresji Hamiltona (HDRS) i Skali Depresji Becka (BDI). Badania przeprowadzono na początku leczenia i po 3, 6, 9 i 12 tygodniach jego stosowania. Pomiary farmakokinetyczne zostały wykonane tylko u tych pacjentów, którzy wyrażali na nie zgodę. Poziomy osoczowe imipraminy i jej metabolitu dezipraminy zostały zmierzone na początku badania i po 3, 6, 9 i 12 tygodniach leczenia u 9 pacjentów GB. U 5 pacjentów GB i 15 w GK poziomy te zbadano po 6 tygodniach leczenia. Metody statystyczne: Dane kliniczne analizowano stosując Test kolejności par Wilcoxona i Test U Manna Whitneya. Pomiary farmakokinetyczne porównywano stosując ANOVĘ i test Dunetta

Wyniki: GB (n=25): Porównanie punktacji w HDRS i BDI po *washout* i po 3 i 6 tygodniach stosowania samej imipraminy nie wykazało istotnych różnic. Augmentacja

amantadyną spowodowała znaczącą redukcję punktacji w HDRS i BDI po 3 i 6 tygodniach podawania (HDRS: 12.4% i 27.9%, BDI: 9.6% i 25.1%). **GK** (n=25): Leczenie samą imipraminą nie zmieniło istotnie punktacji w HDRS i BDI po 3, 6, 9 i 12 tygodniach terapii w porównaniu z okresem *washout*. Porównanie punktacji w HDRS i BDI pomiędzy GB i GK na końcu badania wykazało różnicę istotną statystycznie (HDRS: 24.7 vs 33.2, BDI: 37.7 vs 49.6). Najczęstszym objawem ubocznym wynikającym z podawania imipraminy była suchość śluzówek jamy ustnej i spadek ciśnienia tętniczego krwi (o 5-15 mm). Efekty te nie uległy nasileniu po dołączeniu do imipraminy amantadyny. Amantadyna nie wpłynęła znacząco na osoczowe poziomy imipraminy i dezipraminy.

Wnioski: 1) Terapia łączona imipraminą i amantadyną może być efektywna w leczeniu lekoopornej depresji jednobiegunowej. **2)** W czasie badania nie zaobserwowano efektów ubocznych specyficznych dla tego połączenia. **3)** Nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych zachodzących pomiędzy amantadyną i imipraminą.

8. Summary

Background: Treatment-resistant depression seems to be a problem presenting a major challenge to contemporary psychiatry. It is known that circa 40% of patients diagnosed as suffering from depression do not respond to first-step therapy. Several combined therapies have been introduced, including augmentation of antidepressant drugs with the following substances: lithium salts, antiepileptics, thyroid hormones, sexual hormones, glucocorticoid synthesis inhibitors, tryptophan, buspirone, pindolol, atypical neuroleptics, postsynaptic dopamine-receptor agonists, psychostimulants. The augmentative effect of amantadine can be related to: its effect on dopamine, noradrenergic and serotonin transmissions; MAO inhibition; an activity similar to amphetamine; the effect on the release of β -endorphins and β -lipotropins; interaction with σ receptors; and antagonism of NMDA receptors.

Objectives: **1)** The primary purpose of the study was to establish effectiveness of combined treatment with imipramine and amantadine of patients who present symptoms of depression (an unipolar affective disease) resistant to previously applied treatment. **2)** The study was also to reveal side-effects of this type of treatment. **3)** Plasma concentration of imipramine and desipramine was studied to observe the character of pharmacokinetic interactions between amantadine and imipramine.

Materials and Methods: Subjects: In the period from September 2000 to October 2005, 55 patients were recruited, who fulfilled the diagnostic criteria of severe depressive episode without psychotic symptoms, in the course of recurrent depressive disorder (ICD-10). The patients were randomly assigned to the test group of 28 patients who were administered imipramine in combination with amantadine, and to the control group of 27 patients who were administered imipramine only. 3 patients in the test group and 2 patients in the control group withdrew their consent to take part in the study; their data were not evaluated. 50 patients finished the study (25 in the test group and 25 in the control group, 15 men, 35 women, aged

33 through 55 year). All the patients fulfilled the criteria of resistance to antidepressant drugs, defined as the lack of therapeutic response observed after the application of at least two antidepressants from different groups, administered in adequate doses for at least 4 weeks each. An average time of the disease prior to the study was 12.1 years; 7.2 episodes occurred. At the beginning of the study (after washout), the test group and the control group did not differ much with regard to an increase in depression symptoms (HDRS: 34.3 vs 35.8, BDI: 50.3 vs 52.4). Study design: The study was approved by the Bioethical Committee of the Collegium Medicum of the Jagiellonian University. All the patients had expressed in writing their informed consent to take part in the study. The study was an open-label observation. After two weeks of the washout, the patients were randomised into two groups: those in the test group were administered imipramine for the period of 6 weeks (100-150 mg daily, administered twice a day), and next, for the period of the following 6 weeks, imipramine was combined with amantadine (100-150 mg daily, administered twice a day); the patients in the control group were only treated with imipramine for the period of 12 weeks (100-150 mg daily, administered twice a day). Effectiveness of the antidepressant treatment was measured using Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Beck Depression Inventory (BDI). The tests were carried out at the beginning of the study and after 3, 6, 9 and 12 weeks of therapy. Pharmacokinetic measurements were carried out only with the patients who expressed their consent to be tested in this direction. Plasma levels of imipramine and its desipramine metabolite were measured at the beginning of the study and after 3, 6, 9 and 12 weeks of the treatment for 9 patients in the test group. For 5 patients in the test group and 15 patients in the control group, the levels were measured after 6 weeks of the treatment. Statistical analysis: Clinical data were analysed using Wilcoxon matched pairs test and the Mann-Whitney U test. Pharmacokinetic measurements were compared using ANOVA and Dunnett's test.

Results: The test group (n=25): When the rating according to HDRS and BDI after washout was compared to those after 3 and 6 weeks of application of imipramine only, no significant differences were observed. Augmentation with amantadine effected in a considerable decrease in the rating according to HDRS and BDI after 3 and 6 weeks of application (HDRS: 12.4% and 27.9%, BDI: 9.6% and 25.1%). The control group (n=25): The treatment with imipramine only did not substantially change the rating according to HDRS and BDI after 3, 6, 9 and 12 weeks of therapy, as compared to the washout period. Comparison of the rating according to HDRS and BDI between the test group and the control group at the end of the study revealed a statistically significant difference (HDRS: 24.7 vs 33.2, BDI: 37.7 vs 49.6). The most common side effect of administering imipramine was dry mouth and blood pressure drop (by 5–15 mm). These effects did not increase after amantadine was added to imipramine. Amantadine did not have a considerable effect on the plasma levels of imipramine and desipramine.

Conclusions: **1)** Combined therapy with imipramine and amantadine can be effective in treating drug-resistant unipolar depression. **2)** The side effects specific for this combination were not observed during the study. **3)** No significant pharmacokinetic interactions which occur between amantadine and imipramine were observed.

Piśmiennictwo:

1. Abe K, Saito H. Involvement of Na-K pump in L-glutamate clearance by cultured rat cortical astrocytes. *Biol Pharm Bull* 2000; 23(9): 1051-1054.
2. Allen RM. Role of amantadine in the management of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes: overview and pharmacology. *Clin Neuropharmacol* 1983; 6(1): 64-73.
3. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5(supl.): 71-75.
4. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11): 1731-1733.
5. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1617-1622.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorders in adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1-26.
7. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999; 55(1): 11-17.
8. Amsterdam J, Mosley PD, Rosenzweig M. Assessment of adrenocortical activity in refractory depression: steroid suppression with ketoconazole. W: Nolan W, Zohar J, Roose S, Amsterdam J (red.). *Refractory depression*. Chichester: John Wiley, 1994; 199-210.

9. Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W, Herzog S, Gonzalez F, Rott R, Koprowski H. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(11): 1093-1096.
10. Anand A, Malison R, McDougle CJ, Price LH. Antiglucocorticoid treatment of refractory depression with ketoconazole: a case report. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 338-340.
11. Ananth J, Ruskin R. Treatment of intractable depression. *Int Pharmacopsychiatry* 1974; 9(4): 218-229.
12. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 14(1): 3-20.
13. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(6): 448-452.
14. Armitage P. *Metody statystyczne w badaniach medycznych*. Warszawa: PZWL; 1978.
15. Aron C, Simon P, Larousse C, Boissier JR. Evaluation of a rapid technique for detecting minor tranquilizers. *Neuropharmacology* 1991; 10: 459-469.
16. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(9): 842-848.
17. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 305-313.

18. Ayuso Gutierrez JL, Lopez-Ibor Alino JJ, Montejo Iglesias L. Tryptophan and amitriptyline in the treatment of depression (double blind study). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1973; 1(3): 471-476.
19. Ayuso Gutierrez JL, Lopez-Ibor Alino JJ. Tryptophan and an MAOI (Nialamide) in the treatment of depression. *Int Pharmacopsychiatry* 1971; 6: 92-97.
20. Baldessarini RJ, Lipinski JF, Chace KV. Effects of amantadine hydrochloride on catecholamine metabolism in the brain of the rat. *Biochem Pharmacol* 1972; 21(1): 77-87.
21. Balogh S, Hendricks SE, Kang J. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(6): 212-213.
22. Balon R. Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. *J Sex Marital Ther* 1996; 22(4): 290-292.
23. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144(7): 873-877.
24. Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(8): 737-741.
25. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4): 403-407.
26. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9): 1429-1435.

27. Bauer M, Forsthoff A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Dopfner S, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression - update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253(3): 132-139.
28. Bazire S. *Psychotropic drug directory 2002*. Bath: Mark Allen Publishing Ltd; 2001.
29. Beck AT, Ward CH, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
30. Berk M, Plein H, Ferreira D. Platelet glutamate receptor supersensitivity in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(3): 129-132.
31. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren D, Heniger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-354.
32. Bleakman D, Lodge D. Neuropharmacology of AMPA and kainite receptors. *Neuropsychopharmacology* 1998; 37: 1187-1204.
33. Bode L, Ferszt R, Czech G. Borna disease virus infection and affective disorders in man. *Arch Virol Suppl* 1993; 7: 159-167.
34. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat Med* 1995; 1(3): 232-236.
35. Boireau A, Bordier F, Durand G, Doble A. The antidepressant metopramine is a low-affinity antagonist at N-methyl-D-aspartic acid receptors. *Neuropharmacology* 1996; 12: 1703-1707.
36. Bond A, Monn JA, Lodge D. A novel orally active group 2 metabotropic glutamate receptor agonist: LY354740. *Neuroreport* 1997; 14, 8(6): 1463-1466.
37. Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94(2): 147-160.

38. Bouhours P, Gharabawi G, Mahmoud R, Turkoz I, Canuso C. Augmentation with risperidone in resistant depression (ARISE-RD): maintenance of remission in a double-blind placebo-controlled trial. Prezentacja plakatu: Kongres WPA Treatments in psychiatry: an update. 10-13 Listopad, 2004 – Florencja, Włochy.
39. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. *J Infect Dis* 1980; 141: 543-547.
40. Brzeziński J. Metodologia badań psychologicznych. Warszawa: PWN; 1996.
41. Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Kunzel H, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(3): 470-478.
42. Bschor T, Baethge C, Adli M, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Kunzel H, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. Association between response to lithium augmentation and the combined DEX/CRH test in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37(2): 135-143.
43. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, Kunz D, Adli M, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(4): 427-430.
44. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience* 1998; 82(2): 349-354.

45. Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T. Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar Disord* 2004; 6(5): 416-420.
46. Carnahan RM, Perry PJ. Depression in aging men: the role of testosterone. *Drugs Aging* 2004; 21(6): 361-376.
47. Carter AJ. Antagonists of the NMDA receptor-channel complex and motor coordination. *Life Sci* 1995; 57: 917-929.
48. Carter AJ. Glycine antagonists : regulation of the NMDA receptor channel complex by the stryhninensensitive glycine site. *Drugs of the future* 1992; 17: 595.
49. Chittajalu R, Braithwaite SP, Clarke VRJ, Henley JM. Kainate receptors : subunits synaptic localization and function. *Trends. Pharmacol Sci* 1999; 20: 26-35.
50. Chopra YM, Dandiya PC. Potentiation of anticatatonic effect of antidepressants by amantadine. *Indian J Med Res* 1977; 66(1): 142-149.
51. Chouinard G, Young SN, Annable L, Sourkes TL. Tryptophan-nicotinamide, imipramine and their combination in depression. A controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59(4): 395-414.
52. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46(6): 676-680.
53. Coppen A, Shaw DM, Farrell JP. Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* 1963; 12(1): 79-81.
54. Couch RB, Jackson GG. Antiviral agents in influenza - summary of Influenza Workshop VIII. *J Infect Dis* 1976; 134(5): 516-527.
55. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337(8744): 757-760.

56. Cunningham MD, Ferkany JW, Enna S. Excitatory amino acid receptors: a gallery of new targets for pharmacological intervention. *Life Sci* 1993; 54: 135.
57. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents--preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21(4): 455-468.
58. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: Physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 597-664.
59. Danysz W, Płaźnik A. Aminokwasy pobudzające – ocean perspektyw terapeutycznych. *Pol Tyg Lek* 1991; 46(32-34): 628-632.
60. Danysz W, Zajączkowski W, Parsons C. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995; 6: 455-474.
61. Davies WL, Grunert RR, Haff RF, McGahen JW., Neumayer EM, Paulshock M, Watts JC, Wood TR, Hermann EC, Hoffmann CE. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science* 1964; 144: 862-863.
62. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1057-1064.
63. Debonnel G, de Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. *Life Sci* 1996; 58(9): 721-734.
64. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium : comparison with MK-801. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 261-268.

65. Dietrich DE, Emrich HM. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 51-58.
66. DiMascio A, Bernardo DL, Greenblatt DJ, Marder JE. A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(5): 599-602.
67. Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6): 465-469.
68. Dziejzicka-Wasylewska M, Faron-Gorecka A, Rogoz Z, Solich J. The effect of combined treatment with imipramine and amantadine on the behavioral reactivity of central alpha1-adrenergic system in rats. *Behav Pharmacol* 2004; 15(2): 159-165.
69. Emmerson PJ, Clark MJ, Medzihradsky F, Remmers AE. Membrane microviscosity modulates mu-opioid receptor conformational transitions and agonist efficacy. *J Neurochem* 1999; 73(1): 289-300.
70. Erkulwater S, Pillai R. Amantadine and the end-stage dementia of Alzheimer's type. *South Med J* 1989; 82(5): 550-554.
71. Eroglu L, Caglayan B. Anxiolytic and antidepressant properties of methylene blue in animal models. *Pharmacol Res* 1997; 36(5): 381-385.
72. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2): 177-181.
73. Farnebo LO, Fuxe K, Goldstein M, Hamberger B, Ungerstedt U. Dopamine and noradrenaline releasing action of amantadine in the central and peripheral nervous system: a possible mode of action in Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 1971; 16(1): 27-38.
74. Ferguson GA, Takane Y. *Analiza statystyczna w psychologii i pedagogice*. Warszawa: PWN; 1997.

75. Ferszt R, Kuhl KP, Bode L, Severus EW, Winzer B, Berghofer A, Beelitz G, Brodhun B, Muller-Oerlinghausen B, Ludwig H. Amantadine revisited: an open trial of amantadinesulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(4): 142-147.
76. Ferszt R, Severus E, Bode L, Brehm M, Kuhl K-P, Berzewski H, Ludwig H. Activated Borna disease virus in affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(3): 93-98.
77. Fibiger HC, Fox M, McGeer EG, McGeer PL. The effect of amantadine on spontaneous locomotor activity in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23(9): 724-725.
78. Fisar Z, Krulik R, Beitlova D. Liposomes--model membranes to study the binding of tricyclic antidepressants. *Drug Metabol Drug Interact* 1991; 9(3-4): 269-281.
79. Flaherty JA, Bellur SN. Mental side effects of amantadine therapy: its spectrum and characteristics in a normal population. *J Clin Psychiatry* 1981; 42(9): 344-345.
80. Fletcher EA, Redfern PH. The effect of amantadine on the uptake of dopamine and noradrenaline by rat brain homogenates. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22(12): 957-959.
81. Florijn WJ, De Boer T, Tonnaer JA, Versteeg DH. Characterization of the inhibitory effect of adrenocorticotropin/melanocyte-stimulating hormone-like peptides on the binding of dopamine receptor ligands to the dopamine D2 receptor in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(2): 787-792.
82. Fromm L, Heath DL, Vink R, Nimmo AJ. Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(5): 529-533.
83. Funfgeld EW. Zweijährige Erfahrungen mit der Amantadintherapie bei Parkinsonismus. *Ther Woche* 1972; 39: 3282-3299.
84. Gasparini F, Lingenhohl K, Stoehr N, Flor PJ, Heinrich M, Vranesic I, Biollaz M, Allgeier H, Heckendorn R, Urwyler S, Varney MA, Johnson EC, Hess SD, Rao SP,

- Sacaan AI, Santori EM, Velicelebi G, Kuhn R. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38(10): 1493-1503.
85. Ghadirian AM, Engelsmann F, Dhar V, Filipini D, Keller R, Chouinard G, Murphy BE. The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment. *Biol Psychiatry* 1995; 37(6): 369-375.
86. Ghosh C, Dick RM, Ali SF. Iron/ascorbate-induced lipid peroxidation changes membrane fluidity and muscarinic cholinergic receptor binding in rat frontal cortex. *Neurochem Int* 1993; 23(5): 479-484.
87. Giannini AJ, Folts DJ, Feather JN, Sullivan BS. Bromocriptine and amantadine in cocaine detoxification. *Psychiatry Res* 1989; 29(1): 11-16.
88. Gianutsos G, Chute S, Dunn JP. Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol* 1985; 110(3): 357-361.
89. Glassman AH, Platman SR. Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 1969; 7(2): 83-88.
90. Goodwin FK, Prange AJ Jr, Post RM, Muscettola G, Lipton MA. Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *Am J Psychiatry* 1982; 139(1): 34-38.
91. Gore S. Statystyka w praktyce lekarskiej. Warszawa: PWN; 1997.
92. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 1999; 46(11): 1472-1479.
93. Greden JF. Treatment of recurrent depression. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2001.

94. Grelak RP, Clark R, Stump JM, Vernier VG. Amantadine-dopamine interaction: possible mode of action in Parkinsonism. *Science* 1970; 169(941): 203-204.
95. Grunze H, Walden J. Reduction of the frequency of occurrence of low magnesium induced field potentials in the hippocampus slice preparation of guinea pigs: a good screening tool for calcium antagonistic effects of anticonvulsant and antipsychotic drugs. *Magnes Res* 1997; 10(2): 119-126.
96. Gundersen V, Danbolt NC, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Demonstration of glutamate/aspartate uptake activity in nerve endings by use of antibodies recognizing exogenous D-aspartate. *Neuroscience* 1993; 57: 97-111.
97. Gur E, Lerer B, Newman ME. Chronic clomipramine and triiodothyronine increase serotonin levels in rat frontal cortex in vivo: relationship to serotonin autoreceptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(1): 81-87.
98. Gutierrez R, Armand V, Schuchmann S, Heinemann U. Epileptiform activity induced by low Mg²⁺ in cultured rat hippocampal slices. *Brain Res* 1999; 815(2): 294-303.
99. Haacke U, Wesemann W. Zur Wirkung der 1-Aminoadamantane. *Drug Res* 1977; 27: 1481-1483.
100. Hale AS, Procter AW, Bridges PK. Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 213-217.
101. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
102. Hamilton M. Development of rating scale for primary depressive illness. *Brit J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-296.
103. Harkin A, Nally R, Kelly JP, Leonard BE. Effects of reboxetine and sertraline treatments alone and in combination on the binding properties of cortical NMDA and beta1-

- adrenergic receptors in an animal model of depression. *J Neural Transm* 2000; 107: 1231-1227.
104. Harkin AJ, Bruce KH, Craft B, Paul IA. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test. *Eur J Pharmacol* 1999; 372(3): 207-213.
105. Heikkila RE, Cohen G. Evaluation of amantadine as a releasing agent or uptake blocker for H₃-dopamine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1972; 20(2): 156-160.
106. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: Gastpar M (red.). *Problems of psychiatry in general practice*. Gotingen: Kielholz Hogrefe & Huber Publishers, 1991; 97-106.
107. Henkel JG, Hane JT, Gianutsos G. Structure-anti-Parkinson activity relationships in the aminoadamantanes. Influence of bridgehead substitution. *J Med Chem* 1982; 25(1): 51-56.
108. Herblin WF. Amantadine and catecholamine uptake. *Biochem Pharmacol* 1972; 21(14): 1993-1995.
109. Hesselink MB, Smolders H, Deboer AG, Breimer DD, Danysz W. Modifications of the behavioral profile of non-competitive NMDA receptor antagonists, memantine, amantadine and (+)MK-801 after chronic administration. *Behav Pharmacol* 1990; 10: 85-98.
110. Hsu KS, Ho WC, Huang CC, Tsai JJ. Transient removal of extracellular Mg²⁺ elicits persistent suppression of LTP at hippocampal CA1 synapses via PKC activation. *J Neurophysiol* 2000; 84: 1279-1288.
111. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(2): 47-55.

112. Iizuka H, Kishimoto A, Nakamura J, Mizukawa R. Clinical effects of cortisol synthesis inhibition on treatment-resistant depression. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1996; 16(1): 33-36.
113. Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denda K, Kasahara T, Koyama T. Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40(2): 151-153.
114. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K. Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(6): 412-415.
115. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K. Borna disease virus infection and negative syndromes in Japanese schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998a; 52(1): 119.
116. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K. Borna disease virus infection and schizophrenia: seroprevalence in schizophrenia patients. *Can J Psychiatry* 1998b; 43(2): 197.
117. Izumi T, Inoue T, Kitagawa N, Nishi N, Shimanaka S, Takahashi Y, Kusumi I, Odagaki Y, Denda K, Ohmori T, Koyama T. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord* 2000; 61(1-2): 127-132.
118. Jackson GG, Muldoon RL, Akers LW. Serological evidence for prevention of influenza infection in volunteers by an anti-influenza drug adamantanamine hydrochloride. *Antimicrobial Agents Chemother* 1963; 161: 703-707.
119. Janssen PA, Jageneau AH, Schellekens KH. Chemistry and pharmacology of compounds related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. IV. Influence of

- haloperidol (R 1625) and of chlorpromazine on the behaviour of rats in an unfamiliar "open field" situation. *Psychopharmacologia* 1960; 1: 389-392.
120. Januel D, Massot O, Poirier MF, Olie JP, Fillion G. Interaction of lithium with 5-HT(1B) receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry Res* 2002; 111(2-3): 117-124.
121. Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(7): 269-271.
122. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5): 387-393.
123. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32(3): 241-251.
124. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998a; 55(8): 694-700.
125. 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* 1998b; 50(2-3): 97-108.
126. 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(9): 1501-1503.

127. Karolewicz B, Bruce KH, Lee B, Paul IA. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 2. Chronic treatment results in downregulation of cortical beta-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 372(3): 215-220.
128. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2004a; 184: 330-336.
129. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME. Treatment-resistant depression. W: Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME (red.). *Treating depression effectively*. Londyn: Martin Dunitz, 2004b; 99-107.
130. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-3105.
131. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 232(4): 299-304.
132. Kleinschmidt A, Bear MF, Singer W. Blockade of NMDA receptors disrupts experience dependent plasticity of kitten striate complex. *Science* 1987; 238: 355.
133. Koek W, Colpaert FC. Use of a conflict procedure in pigeons to characterize anxiolytic drug activity: evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists. *Life Sci* 1991; 49(9): 37-42.
134. Kondo S, Hayashi H, Eguchi T, Oyama T, Wada T, Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(4): 719-721.
135. Kornhuber J, Bormann J, Hubers M, Rusche K, Riederer P. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol* 1991; 206(4): 297-300.

136. Kornhuber J, Schoppmeyer K, Riederer P. Affinity of 1-aminoadamantanes for the sigma binding site in post-mortem human frontal cortex. *Neurosci Lett* 1993; 163(2): 129-131.
137. Kosten TR, Morgan CH, Schottenfeld RS. Amantadine and desipramine in the treatment of cocaine abusing methadone maintained patients. *NIDA Res Monogr* 1991; 105: 510-511.
138. Kostowski W. Związki dopaminergiczne o działaniu bezpośrednim. Związki dopaminergiczne o działaniu pośrednim. W: Kostowski W, Pużyński S (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1996; 72-74.
139. Krocza B, Zięba A, Dudek D, Pilc A, Nowak G. Zinc exhibits an antidepressant-like effect in the forced swimming test in mice. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 403-406.
140. Landowski J. Zespoły depresyjne – przewlekła aktywacja układu stresu. W: Dudek D, Zięba A (red.). *Depresja w chorobie niedokrwiennej serca*. Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej, 2001; 25-35.
141. Lang AE, Blair RDG. Anticholinergic drugs and amantadine in the treatment of Parkinson's disease. W: Calne DB (red.). *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer, 1989; 7-323.
142. Lavretsky H, Kim MD, Kumar A, Reynolds CF 3rd. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(12): 1410-1414.
143. Lavretsky H, Kumar A. Methylphenidate augmentation of citalopram in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(3): 298-303.
144. Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 2001; 12(13): 2971-2974.

-
145. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47(7): 586-593.
146. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(4): 337-346.
147. Long WF, Olusanya J. Adamantanamine and early events following influenza virus infection. *Arch Gesamte Virusforsch* 1972; 36(1): 18-22.
148. Lopes T, Neubauer P, Boje KM. Chronic administration of NMDA glycine partial agonists induces tolerance in the Porsolt swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(4): 1059-1064.
149. Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G. Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Prog Med Virol* 1988; 35: 107-151.
150. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(3): 1387-1392.
151. Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996; 41(3): 201-210.
152. Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A, Scharpe S. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(4): 302-308.

153. Maffei A, Prestori F, Shibuki K, Rossi P, Taglietti V, D'Angelo E. NO enhances presynaptic currents during cerebellar mossy fiber-granule cell LTP. *J Neurophysiol* 2003; 90(4): 2478-2483.
154. Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R, Rogoz Z. Effect of antidepressant drugs administered repeatedly on the dopamine D3 receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 31-37.
155. Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoź Z, Rogoź R, Margas W. Effects of venlafaxine given repeatedly on α_1 -adrenergic, dopaminergic and serotonergic receptors in rat brain. *Hum Psychopharmacol* 1999; 14: 333-344.
156. Maj J, Rogoz Z, Skuza G, Kolodziejczyk K. Some central effects of kynurenic acid, 7-chlorokynurenic acid and 5,7-dichloro-kynurenic acid, glycine site antagonists. *Pol J Pharmacol* 1994; 46(3): 115-124.
157. Maj J, Rogoz Z. Synergistic effect of amantadine and imipramine in the forced swimming test. *Pol J Pharmacol* 2000; 52(2): 111-114.
158. Maj J, Sowinska H, Baran L, Sarnek J. Pharmacological effects of 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane, a new adamantane derivative. *Eur J Pharmacol* 1974; 26(1): 9-14.
159. Maj J, Sowinska H, Baran L. The effect of amantadine on motor activity and catalepsy in rats. *Psychopharmacologia* 1972; 24(2): 296-307.
160. Malhi GS, Bridges PK. *Postępowanie w depresji*. Wrocław: Urban & Partner; 2001.
161. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 740-754.
162. Masand PS, Anand VS, Tanquary JF. Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series. *Depress Anxiety* 1998; 7(2): 89-91.

163. Matsuno K, Kobayashi T, Tanaka MK, Mita S. Sigma 1 receptor subtype is involved in the relief of behavioral despair in the mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 1996; 312(3): 267-271.
164. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, Bravin S, Zamberlan F, Alecci M, Invernizzi G. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 37(3): 124-129.
165. Mayr A, Danner K. Borna virus: a new model for slow virus research. *Ann Inst Pasteur* 1974; 123: 545-552.
166. Melzacka M, Nocon H. Effect of imipramine on the membrane anisotropy and on the phospholipid methylation in the central nervous system of the rat. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43(8): 564-568.
167. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(5): 378-381.
168. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; 33(7): 1277-1284.
169. Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Hansen MM, Kress TJ, Wepsiec JP, Harkness AR, Grutsch JL Jr, Wright RA, Johnson BG, Andis SL, Kingston A, Tomlinson R, Lewis R, Griffey KR, Tizzano JP, Schoepp DD. Synthesis, pharmacological characterization, and molecular modeling of heterobicyclic amino acids related to (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740): identification of two new potent, selective, and systemically active agonists for group II metabotropic glutamate receptors. *J Med Chem* 1999; 42(6): 1027-1040.

-
170. Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *JAMA* 1979; 241(10): 1003-1007.
171. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(10): 437-439.
172. Moryl E, Danysz W, Quack G. Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72(6): 394-397.
173. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1000-1006.
174. Muller HF, Dastoor DP, Klingner A, Cole M, Boillat J. Amantadine in senile dementia: electroencephalographic and clinical effects. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27(1): 9-16.
175. Murphy BE, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(2): 121-126.
176. Murphy BE, Ghadirian AM, Dhar V. Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid biosynthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy. *Can J Psychiatry* 1998; 43(3): 279-286.
177. Murphy BE. Treatment of major depression with steroid suppressive drugs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39(2): 239-244.
178. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12(3): 251-254.
179. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain functions. *Science* 1992; 258: 597-603.

180. Naylor GJ, Martin B, Hopwood SE, Watson Y. A two-year double-blind crossover trial of the prophylactic effect of methylene blue in manic-depressive psychosis. *Biol Psychiatry* 1986; 21(10): 915-920.
181. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P. A controlled trial of methylene blue in severe depressive illness. *Biol Psychiatry* 1987; 22(5): 657-659.
182. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Montoya HD, Worthington JJ, Tedlow J, Alpert JE, Fava M. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1): 92-95.
183. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 337-344.
184. Nowak G, Legutko B, Skolnick P, Popik P. Adaptation of cortical NMDA receptors by chronic treatment with specific serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 367-370.
185. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 675(1-2): 157-164.
186. Nowak G, Ossowska G, Jopek R, Papp M. Strychnine-insensitive glycine NMDA sites are altered in two stress models of depression. *Pol J Pharmacol* 1998; 50: 365-369.
187. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol* 2003; 55(6): 1143-1147.
188. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, Sadlik K, Piekoszewski W. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in

- forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Res Bull* 2003; 61: 159-164.
189. Nowak G, Trullas R, Laser RT, Skolnick P, Paul IA. Adaptive changes in the N-methyl-D-aspartate-receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 1380-1386.
190. Nowak L, Bregestovski P, Acher P, Herbert A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature* 1984; 307: 462-465.
191. Onder E, Tural U. Faster response in depressive patients treated with fluoxetine alone than in combination with buspirone. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3): 223-227.
192. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(4): 256-259.
193. Pałucha A, Pilc A. Układ glutaminianergiczny – interakcja z cynkiem. W: Nowak G (red.). *Cynk w fizjologii, patofizjologii i terapii depresji*. Kraków: Polska Akademia Nauk, 2001; 39-55.
194. Papeschi R. Amantadine may stimulate dopamine and noradrenaline receptors. *Neuropharmacology* 1974; 13(1): 77-83.
195. Pare CM. Potentiation of monoamine-oxidase inhibitors by tryptophan. *Lancet* 1963; 7(35): 527-528.
196. Parkes D. Amantadine. *Adv Drug Res* 1974; 8: 11-81.
197. Parkes JD, Calver DM, Zilkha KJ, Knill-Jones RP. Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Lancet* 1970; 1(7641): 259-262.
198. Parsons CG, Danysz W, Hesselink M, Hartmann S, Lorenz B, Wollenburg C, Quack G. Modulation of NMDA receptors by glycine--introduction to some basic aspects and recent developments. *Amino Acids* 1998; 14(1-3): 207-216.

199. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated NMDA receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 85-108.
200. Paul IA, Layer RT, Skolnick P, Nowak G. Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock of imipramine. *Eur J Pharmacol – Mol Pharmacol* 1993; 247: 305-311.
201. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 95-102.
202. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(4): 375-379.
203. Petty F, Sherman AD. Reversal of learned helplessness by imipramine. *Commun Psychopharmacol* 1979; 3(5): 371-373.
204. Pfliederer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebich M, Arolt V, Heindel W. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 2003; 122(3): 185-192.
205. Pilc A, Klodzinska A, Nowak G. A role for glutamate in the treatment of anxiety and depression: focus on group I metabotropic glutamate (mGlu) receptors. *Drugs of the future* 2002; 27(8): 753-763.
206. Płaźnik A. Aminokwasy pobudzające – rola w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego. W: Kostowski W, Pużyński S (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWL, 1996; 103-112.

207. Płaźnik A. Effects of antagonists At the NMDA receptor complex in two models of anxiety. *Eur J Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 503-523.
208. Plenge P, Mellerup ET. Pindolol and the acceleration of the antidepressant response. *J Affect Disord* 2003; 75(3): 285-289.
209. Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, Wlaz P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78(1): 7-12.
210. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone Gel Supplementation for Men With Refractory Depression: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 105-111.
211. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978; 47(4): 379-391.
212. Przegalinski E, Tatarczyńska E, Deren-Wesołek A, Chojnacka-Wojcik E. Antidepressant-like effects of a partial agonist at strychnine-insensitive glycine receptors and competitive NMDA receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1997; 36(1): 31-37.
213. Pużyński S. Zaburzenia depresyjne nawracające. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria. 2. Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Urban & Partner, 2002; 386-389.
214. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4(5): 259-272.
215. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Cowen PJ, Grasby PM. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am J Psychiatry* 2001; 158(12): 2080-2082.

216. Rameau GA, Chiu LY, Ziff EB. Bidirectional regulation of neuronal nitric-oxide synthase phosphorylation at serine 847 by the N-methyl-D-aspartate receptor. *J Biol Chem* 2004; 279(14): 14307-14314.
217. Randrup A, Mogilnicka E. Spectrum of pharmacological actions on brain dopamine. Indications for development of new psychoactive drugs. Discussion of amantadines as examples of new drugs with special actions on dopamine systems. *Pol J Pharmacol Pharm* 1976; 28(6): 551-556.
218. Rizzo M, Biandrate P, Tognoni G, Morselli PL. Amantadine in depression: relationship between behavioural effects and plasma levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1973; 5: 226-228.
219. Robinson MB, Sinor JD, Dowd LA, Kerwin Jr. JF. Subtypes of sodium-dependent high-affinity L-[3H]glutamate transport activity: pharmacologic specificity and regulation by sodium and potassium. *J Neurochem* 1993; 60(1): 167-179.
220. Rocha FL, Hara C. Lamotrigine augmentation in unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 97-99.
221. Rogoz Z, Dlaboga D, Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of combined treatment with imipramine and amantadine on the central dopamine D2 and D3 receptors in rats. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54(2): 257-270.
222. Rogoz Z, Dziedzicka-Wasylewska M, Daniel WA, Wojcikowski J, Dudek D, Wrobel A, Zieba A. Effects of joint administration of imipramine and amantadine in patients with drug-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol* 2004; 56(6): 735-742.
223. Rogoz Z, Skuza G, Kusmider M, Wojcikowski J, Kot M, Daniel WA. Synergistic effect of imipramine and amantadine in the forced swimming test in rats. Behavioral and pharmacokinetic studies. *Pol J Pharmacol* 2004; 56(2): 179-185.

224. Rogoz Z, Skuza G, Maj J, Danysz W. Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacology* 2002; 42(8): 1024-1030.
225. Rogoz Z, Skuza G, Wojcikowski J, Daniel WA, Wrobel A, Dudek D, Zieba A. Effect of metyrapone supplementation on imipramine therapy in patients with treatment-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol* 2004; 56(6): 849-855.
226. Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(10): 1104-1106.
227. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2(2): 161-165.
228. Rybakowski J. Mechanizmy psychotropowego działania litu. W: Kostowski W, Pużyński S (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1996; 488-489.
229. Rybakowski J. Potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą środków normotymicznych. *Lęk i Depresja* 1999; 4(1): 30-39.
230. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40(3): 134-139.
231. Rzewuska M. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
232. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
233. Sanchez C, Arnt J, Costall B, Kelly ME, Meier E, Naylor RJ, Perregaard J. The selective sigma2-ligand Lu 28-179 has potent anxiolytic-like effects in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283(3): 1323-1332.

234. Sanchez C, Papp M. The selective sigma2 ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2000; 11(2): 117-124.
235. Sanger DJ, Jackson A. Effects of phencyclidine and other N-methyl-D-aspartate antagonists on the schedule-controlled behavior of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248(3): 1215-1221.
236. Scatton B, Cheramy A, Besson MJ, Glowinski J. Increased synthesis and release of dopamine in the striatum of the rat after amantadine treatment. *Eur J Pharmacol* 1970; 13(1): 131-133.
237. Scatton B. Excitatory amino acid receptor antagonists: a novel treatment for ischaemic cerebrovascular diseases. *Life Sci* 1994; 55: 2115.
238. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5(2): 97-106.
239. Schneiderman JH, Arnold D, Advani A. Different changes in spontaneous field potential oscillations precede epileptiform bursting in hippocampal slices perfused with penicillin or reduced magnesium. *Brain Res* 1990; 533(2): 275-285.
240. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208(7): 1168-1170.
241. Schweitzer I, Tuckwell V, Johnson G. A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(3): 340-352.
242. Schweitzer I, Tuckwell V. Risk of adverse events with the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression. *Drug Saf* 1998; 19(6): 455-464.

243. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998; 48(2-3): 157-161.
244. Shanks N, Anisman H. Strain-specific effects of antidepressants on escape deficits induced by inescapable shock. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99(1): 122-128.
245. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J, Segal M, Malach D, Belmaker RH. Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biol Psychiatry* 1985; 20(5): 576-579.
246. Shaw DM, Macsweeney DA, Hewland R, Johnson AL. Tricyclic antidepressants and tryptophan in unipolar depression. *Psychol Med* 1975; 5(3): 276-278.
247. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(9): 3908-3913.
248. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(1): 131-134.
249. Shors TJ, Seib TB, Levine S, Thompson RF. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science* 1989; 244(4901): 224-226.
250. Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP. Current perspectives on the development of non-biocenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res* 2001; 43(5): 411-422.
251. Skolnick P, Miller R, Young A, Boje K, Trullas R. Chronic treatment with 1-aminocyclopropanecarboxylic acid desensitizes behavioral responses to compounds acting at the N-methyl-D-aspartate receptor complex. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107(4): 489-496.
252. Skolnick P. Antidepressant for new millennium. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 31-40.

253. Skuza G, Rogoz Z. Effect of combined treatment with selective sigma ligands and amantadine in the forced swimming test in rats. *Pol J Pharmacol* 2002; 54(6): 699-702.
254. Sladeczek F, Pin J P, Recasens M, Bockaert J, Weiss S. Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurons. *Nature* 1985; 325: 531-533.
255. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 393-341.
256. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 229-233.
257. Spooren WP, Gasparini F, Salt TE, Kuhn R. Novel allosteric antagonists shed light on mglu(5) receptors and CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(7): 331-337.
258. Spooren WP, Vassout A, Neijt HC, Kuhn R, Gasparini F, Roux S, Porsolt RD, Gentsch C. Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(3): 1267-1275.
259. Stahl SM. Podstawy farmakologii leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych. Gdańsk: Via Medica; 2004.
260. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Bielsko-Biała: α -medica press; 2003.
261. Standley CA, Irtenkauf SM, Cotton DB. Anticonvulsant Effects of Magnesium Sulfate in Hippocampal-Kindled Rats. *J Biomed Sci* 1995; 2(1): 57-62.
262. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki. Kraków: Statsoft Polska; 2000.
263. Steinacher L, Vandel P, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Baumann P. Carbamazepine augmentation in depressive patients non-responding to citalopram: a

- pharmacokinetic and clinical pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(3): 255-260.
264. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003; 289(23): 3135-3144.
265. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 284-94.
266. Stone TW. Responses of neurons in the cerebral cortex and caudate nucleus to amantadine, amphetamine and dopamine. *Br J Pharmacol* 1976; 1: 101-110.
267. Storm-Mathisen J, Ottersen OP: Anatomy of putative glutamatergic neurons. W: Avoli M, Reader TA, Dykes RW, Gloor P (red.). Neurotransmitters and cortical function. New York: Plenum Publishing Corporation, 1988; 39-70.
268. Stromberg U, Svensson TH, Waldeck B. The effect of amantadine on the uptake of dopamine and noradrenaline by rat brain homogenates. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22: 957-962.
269. Stryjer R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M, Polak L, Rosenczwaig S, Weizman A. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(2): 93-96.
270. Suftin TA, Jusko W. High-performance liquid chromatographic assay for imipramine, desipramine, and their 2-hydroxylated metabolites. *J Pharmacol Sci* 1979; 68: 703-705.
271. Suwalska A, Chłopocka – Woźniak M, Rybakowski J. Potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych w depresjach lekoopornych za pomocą litu lub karbamazepiny. *Lęk i Depresja* 1997; 2(1): 40-49.
272. Svensson TH, Stromberg U. Potentiation by amantadine hydrochloride of L-dopa-induced effects in mice. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22(8): 639-640.

273. Svensson TH, Thieme G. An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia* 1969; 14(2): 157-163.
274. Svensson TH. Dopamine release and direct dopamine receptor activation in the central nervous system by D-145, an amantadine derivative. *Eur J Pharmacol* 1973; 23(3): 232-238.
275. Szewczyk B, Branski P, Wieronska JM, Palucha A, Pilc A, Nowak G. Interaction of zinc with antidepressants in the forced swimming test in mice. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 681-685.
276. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T, Inoue T, Koyama T. Addition of a dopamine agonist, cabergoline, to a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, milnacipran as a therapeutic option in the treatment of refractory depression: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(5): 230-232.
277. Tanaka C, Kimura M, Fujita Y, Shimada S. Effect of amantadine on serotonin metabolism in rat brain. Proceedings of the 46th General Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Kumamoto. *Jpn J Pharmacol* 1973; 23(1): 125.
278. Tani K, Takei N, Kawai M, Suzuki K, Sekine Y, Toyoda T, Minabe Y, Mori N. Augmentation of milnacipran by risperidone in treatment for major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(1): 55-58.
279. Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E, Palucha A, Gasparini F, Kuhn R, Pilc A. Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 132(7): 1423-1430.
280. Tatarczynska E, Klodzinska A, Krocza B, Chojnacka-Wojcik E, Pilc A. The antianxiety-like effects of antagonists of group I and agonists of group II and III

- metabotropic glutamate receptors after intrahippocampal administration. *Psychopharmacology* (Berl) 2001; 158(1): 94-99.
281. Tennant FS Jr, Sagherian AA. Double-blind comparison of amantadine and bromocriptine for ambulatory withdrawal from cocaine dependence. *Arch Intern Med* 1987; 147(1): 109-112.
282. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. W: Bloom FE, Kupfer DJ (red.). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York NY: Raven Press, 1995; 1081-1097.
283. Thompson DF. Amantadine in the treatment of cocaine withdrawal. *Ann Pharmacother* 1992; 26(7-8): 933-934.
284. Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, Yates CM, McQueen JK, Cummings SW. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 1982; 12(4): 741-751.
285. Tome MB, Isaac MT. One year real world prospective follow-up study of a major depressive episode of patients treated with paroxetine and pindolol or paroxetine for 6 weeks. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13(4): 169-174.
286. Toru M, Kurumaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci* 1994; 55: 1683-1629.
287. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(4): 241-247.
288. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990; 185: 1-10.

289. Ukai M, Maeda H, Nanya Y, Kameyama T, Matsuno K. Beneficial effects of acute and repeated administrations of sigma receptor agonists on behavioral despair in mice exposed to tail suspension. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 61(3): 247-252.
290. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386-392.
291. Vale S, Espejel MA, Dominguez JC. Amantadine in depression. *Lancet* 1971; 2(7721): 437.
292. Vamvakides A. D-cycloserine is active in the adult mouse and inactive in the aged mouse, in the forced swim test. *Ann Pharm Fr* 1998; 56(5): 209-212.
293. Vernier VG, Harmon JB, Stump JM, Lynes TE, Marvel JP, Smith DH. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15(3): 642-665.
294. Viinamaki H, Tanskanen A, Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Haatainen K, Kaustio O, Hintikka J. Is the Beck Depression Inventory suitable for screening major depression in different phases of the disease? *Nord J Psychiatry* 2004; 58(1): 49-53.
295. Wada T, Kanno M, Aoshima T, Otani K. Dose-dependent augmentation effect of bromocriptine in a case with refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25(2): 457-462.
296. Walinder J, Skott A, Carlsson A, Nagy A, Bjorn-Erik R. Potentiation of the antidepressant action of clomipramine by tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(11): 1384-1389.
297. Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC. Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990; 42(4): 355-402.

298. Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, Hess JM, Kolar AF, Mahaffey JR. Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. *NIDA Res Monogr* 1989; 95: 483-484.
299. Wesemann W, Ekenna O. Effect of 1-aminoadamantanes on the MAO activity in brain, liver, and kidney of the rat. *Arzneimittelforschung* 1982; 32(10): 1241-1243.
300. Wieronska JM, Szewczyk B, Branski P, Palucha A, Pilc A. Antidepressant-like effect of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist in the olfactory bulbectomized rats. *Amino Acids* 2002; 23(1-3): 213-216.
301. Wiley JL, Compton AD, Holcomb JD, McCallum SE, Varvel SA, Porter JH, Balster RL. Effects of modulation of NMDA neurotransmission on response rate and duration in a conflict procedure in rats. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1527-1534.
302. Willets RL, Leander JD. The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 432.
303. Winslow JT, Insel TR, Trullas R, Skolnick P. Rat pup isolation calls are reduced by functional antagonists of the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol* 1990; 190(1-2): 11-21.
304. Wolf M, Cuatrecasas P, Sahyoun N. Interaction of protein kinase C with membranes is regulated by Ca²⁺, phorbol esters, and ATP. *J Biol Chem* 1985; 260: 15718-15722.
305. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antigluocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61(5): 698-711.
306. World Psychiatric Association. Symposium on therapy resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1974; 7: 69-224.
307. Yamakura T, Shimoji K. Subunit – and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog Neurobiol* 1999; 59(3): 279-298.

308. Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, Perez J. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(6): 446-450.
309. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, Bymaster FP. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(3): 250-262.
310. Ziedonis DM, Kosten TR. Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull* 1991a; 27(3): 337-343.
311. Ziedonis DM, Kosten TR. Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *J Psychoactive Drugs* 1991b; 23(4): 417-425.

Aneks

Wykaz skrótów

5,7-DCKA	- kwas 5,7-dichlorokinurenowy
5-HT	- 5-hydroksytryptamina, serotonina
7-CKA	- kwas 7-chloro-kinurenowy
ACPC	- kwas 1 aminocyklopropanokarboksyłowy
ACTH	- adrenokortykotropina
AMA	- amantadyna
AMPA	- amino-3-hydroxy-5-methylo-izoxazolo-propionian
ANOVA	- analiza wariancji
AP-5	- kwas L-2-amino-5-fofsonopentanowy
AP-7	- kwas DL-2-amino-7-fofsonoheptanowy
BCL-2	- białko białaczki B komórkowej
BDI	- Skala Depresji Becka
BDNF	- czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego
cAMP	- cykliczny adenozynomonofosforan
CGI	- Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego
CGP-37849	- kwas DL-(E)-2-amino-4-metyl-5-fofono-3-pentenowy
CGP-39551	- ester karboksymetyłowy kwasu DL-(E)-2-amino-4-metyl-5-fofono-3-pentenowego
CPP	- kwas 3-[(R)-2-karboksypiperazyno-4-yl]-propyl-1-fofsonowy
CRH	- kortykoliberyna
D	- dopamina
DPAT	- 2-dipropylaminotetralina
DSM-IV	- klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
dz.	- dziennie
EEG	- elektroencefalografia
GABA	- kwas γ -aminomasłowy
GB	- grupa badana
GK	- grupa kontrolna
HCG	- gonadotropina kosmówkowa
HDRS	- Skala Depresji Hamiltona

ICD-10	- Dziesiąta Rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych
IMI	- imipramina
L-NAME	- ester metylowy N ^G -nitro-L-argininy
L-NMMA	- N ^G -monometyl-L-arginina
L-NNA	- N ^G -nitro-L-arginina
Lu 28-179	- syramezyna
LY-354740	- kwas(+)-1S,2S,5R,6S-2-aminobicyklo[3.1.0]hesksano-2,6-dikarboksylowy
MADRS	- Skala Depresji Montgomery – Asberg
MAO	- monoaminooksydaza
MB	- błękit metylenowy
MPEP	- 2-metyl-6-(fenyletynyl)-pirydyna
MRI	- rezonans magnetyczny
mRNA	- matrycowy kwas rybonukleinowy
MZiOS	- Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej
NGF	- czynnik wzrostu nerwów
NMDA	- N-metylo-D-asparaginian
NO	- tlenek azotu
NS	- nieistotne statystycznie
PCP	- fencyklidyna
PET	- pozytronowa tomografia emisyjna
PPN	- oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
RNA	- kwas rybonukleinowy
SNRI	- selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny
SSRI	- selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
TLPD	- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
tyg.	- tygodni
vs	- versus
wsp.	- współpracownicy

Kwestionariusz Katamnesticzny:

1. Imię i nazwisko:
2. Data urodzenia:
3. Adres:
4. Wykształcenie:
5. Sytuacja zawodowa

Obecna sytuacja zawodowa:

a) pracuje w pełnym wymiarze godzin:
b) pracuje w niepełnym wymiarze godzin:
c) samodzielna działalność gospodarcza/gospodarstwo
d) rencistka/rencista chorobowa / rodzinna stała / czasowa grupa..... od..... powód..... praca dodatkowa.....
e) emeryt od..... praca dodatkowa.....
f) nie pracuje:

W jaki sposób depresja wpłynęła na sytuację zawodową:

6. Małżeństwo
 - a) Ile trwa:
 - b) Które to jest małżeństwo:
 - c) Dzieci - ilość, płeć, wiek:
 - d) Ogólna ocena związku:
7. Ważne wydarzenia życiowe w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, wydarzenia precypitujące wystąpienie obecnego epizodu:
8. Depresja
 - a) Kiedy się zaczęła:
 - b) Nawroty

i. Ile było nawrotów:

ii. Kiedy wystąpiły – w którym roku i ile trwały:

c) Ocena jakości kolejnych remisji:

d) Hospitalizacje (ilość, w którym roku):

e) Próby samobójcze (ilość, w którym roku):

9. Leczenie od początku choroby – podawane leki, ich dawki, przez jaki okres były przyjmowane:

10. Czas trwania obecnego epizodu:

11. Obecność myśli samobójczych, ocena zagrożenia podjęciem próby samobójczej:

12. Leczenie obecnego epizodu chorobowego – podawane leki, ich dawki, przez jak okres były przyjmowane:

13. Przez kogo prowadzone było leczenie:

14. Jak często odbywały się kontrole:

15. Czy obecnie zażywa leki (ocena współpracy):

16. Jeśli nie zażywa to do kiedy:

17. Kto odstawił leki:

18. Jakie leki pacjentka/pacjent obecnie przyjmuje – dawki, okresy przyjmowania:

Przeciwdepresyjne:
Normotymiczne:
Neuroleptyki:
Inne leki psychotropowe:

17. Kiedy ostatnio był z wizytą:

18. Czy zmieniano leczenie, jeżeli tak to w jaki sposób:
19. Obecnie występujące objawy:
20. Ocena samopoczucia oparta na opinii pacjenta:
21. Ocena aktywności pacjenta w domu:
22. Obecność obciążenia rodzinnego wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia:
23. Zdrowie somatyczne:
 - a) Przebyte choroby, operacje, urazy:
 - b) Aktualne choroby somatyczne:
 - c) Aktualnie zażywane leki niepsychotropowe:
23. Uzależnienie lub nadużywanie alkoholu, papierosów, narkotyków, leków:
24. Czy obecnie stosuje dietę:

Karta Obserwacji Klinicznej Pacjenta (Case Report Form-CRF)

Imię, Nazwisko:

Data urodzenia:

Adres:

Wzrost: cm.

Badanie 1

Data:

Ciśnienie tętnicze: / mmHg. Tętno: min.

Temperatura: °C. Masa ciała: kg.

Podawane leki:

Uwagi dotyczące stanu psychicznego:

Działania uboczne leków:

HDRS: BDI:

Badanie 2

Data:

Ciśnienie tętnicze: / mmHg. Tętno: min.
Temperatura: °C. Masa ciała: kg.
Podawane leki:

Uwagi dotyczące stanu psychicznego:

Działania uboczne leków:

HDRS: BDI:

Badanie 3

Data:

Ciśnienie tętnicze: / mmHg. Tętno: min.
Temperatura: °C. Masa ciała: kg.
Podawane leki:

Uwagi dotyczące stanu psychicznego:

Działania uboczne leków:

HDRS: BDI:

Badanie 4

Data:

Ciśnienie tętnicze: / mmHg. Tętno: min.
Temperatura: °C. Masa ciała: kg.
Podawane leki:

Uwagi dotyczące stanu psychicznego:

Działania uboczne leków:

HDRS: BDI:

Badanie 5

Data:

Ciśnienie tętnicze: / mmHg. Tętno: min.
Temperatura: °C. Masa ciała: kg.
Podawane leki:

Uwagi dotyczące stanu psychicznego:

Działania uboczne leków:

HDRS: BDI:

Data Imię i nazwisko

SKALA DEPRESJI HAMILTONA**1. Nastroj depresyjny**

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
- 2 = Ujawnia depresję spontanicznie
- 3 = Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)
- 4 = Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

2. Poczucie winy

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
- 2 = Rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
- 3 = Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenia winy
- 4 = Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta

3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Poczucie, że nie warto żyć
- 2 = Pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną
- 3 = Myśli o samobójstwie, zamiary
- 4 = Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

4. Zaburzenia zasypiania

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)
- 2 = Częste, znaczne trudności z zasypianiem

5. Sen płytki, przerywany

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Płytki, niespokojny sen
- 2 = Budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

6. Wczesne budzenie się

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie
- 2 = Budzenie się zbyt wczesne z niemożliwością ponownego uśnięcia

7. Aktywność złożona, praca

- 0 = Nie stwierdza się zaburzeń aktywności
- 1 = Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej
- 2 = Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby
- 3 = Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, hobby, rozrywki); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie
- 4 = Niezdolność do pracy, przerwa w pracy, na oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności

8. Spowolnienie, zahamowanie

(myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Nieznaczone
- 2 = Wyraźne spowolnienie
- 3 = Na skutek zahamowania – trudności w przeprowadzeniu badania
- 4 = Osłupienie

9. Niepokój, podniecenie ruchowe

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Zaznaczony niepokój manipulacyjny
- 2 = Wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami
- 3 = Niepokój ruchowy, niemożność przebywania w jednym miejscu
- 4 = Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

10. Lęk – objawy depresyjne

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
- 2 = Martwienie się drobiazgami
- 3 = Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach
- 4 = Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

11. Lęk – objawy somatyczne

(oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Łagodnie (nieznacznie) nasilone
- 2 = Umiarkowanie nasilone
- 3 = Znaczne (ciężkie) nasilenie
- 4 = Nasilenie bardzo duże, dominuje

12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu
- 2 = Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)

13. Objawy somatyczne ogólne

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii
- 2 = Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Nasilenie łagodne
- 2 = Nasilenie znaczne
- x = Nie dotyczy

15. Hipochondria

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Zaabsorbowanie problemem własnego ciała
- 2 = Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą
- 3 = Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia
- 4 = Urojenia hipochondryczne

16. Ubytek masy ciała

A = Ocena danych z wywiadu (przeszłość)

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy w związku z obecną chorobą
- 2 = Potwierdzona utrata masy ciała

B = Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

- 0 = Poniżej 0,5 kg
- 1 = Od 0,5 kg do 1 kg (na tydzień)
- 2 = Powyżej 1 kg (na tydzień)

17. Krytycyzm (wgląd)

- 0 = Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)
- 1 = Krytycyzm częściowo zachowany – poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp
- 2 = Brak krytycyzmu

SUMA PUNKTÓW:

SKALA DEPRESJI BECKA

(wypełnia pacjent)

Nazwisko i imię pacjenta.....wiek.....

A	0. Nie jestem smutny ani przygnębiony 1. Odczuwam często smutek i przygnębienie 2. Przeżywam stale smutek i przygnębienie, nie mogę uwolnić się od tych przeżyć 3. Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania
B	0. Nie przejmuję się zbyt przyszłością 1. Często martwię się o przyszłość 2. Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka 3. Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni
C	0. Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań 1. Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni 2. Kiedy spoglądam na to co robiłem widzę mnóstwo błędów i zaniedbań 3. Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle
D	0. To co robię sprawia mi przyjemność 1. Nie cieszy mnie to co robię 2. Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia 3. Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności i wszystko mnie nuży
E	0. Nie czuję się winny ani wobec siebie ani wobec innych 1. Dość często miewam wyrzuty sumienia 2. Czuję często, że zawiniłem 3. Stale czuję się winnym
F	0. Sądzę, że nie zasługuję na karę 1. Sądzę, że zasługuję na karę 2. Spodziewam się ukarania 3. Wiem, że jestem karany (lub ukarany)
G	0. Jestem z siebie zadowolony 1. Nie jestem z siebie zadowolony 2. Czuję do siebie niechęć 3. Nienawidzę siebie
H	0. Nie czuję się gorszy od innych ludzi 1. Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy 2. Stale potępiam siebie za popełnione błędy 3. Winię siebie za wszystko zło, które istnieje
I	0. Nie myślę o odebraniu sobie życia 1. Myślę o samobójstwie, ale nie mógłbym tego dokonać 2. Pragnę odebrać sobie życie 3. Popelniam samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność
J	0. Nie płaczę częściej niż zwykle 1. Płaczę częściej niż dawniej 2. Ciągłe chce mi się płakać 3. Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie

K	0. Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej 1. Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej 2. Jestem stale rozdrażniony 3. Wszystko to, co dawniej mnie denerwowało, teraz nic mnie nie obchodzi
L	0. Ludzie interesują mnie jak dawniej. 1. Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej 2. Utraciłem większość zainteresowania innymi ludźmi. 4. Utraciłem wszelkie zainteresowanie innymi ludźmi.
M	0. Decyzję podejmuję łatwo, tak jak dawniej 1. Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji 2. Mam duże trudności z podjęciem decyzji 3. Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji
N	0. Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej 1. Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie 2. Czuję, że wyglądam coraz gorzej 3. Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco
O	0. Mogę pracować jak dawniej 1. Z trudem rozpoczynam każdą czynność 2. Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do robienia czegokolwiek 3. Nie jestem w stanie nic robić
P	0. Sypiam dobrze, jak zwykle 1. Sypiam gorzej niż dawniej 2. Rano budzę się 1-2 godziny wcześniej i trudno mi jest ponownie usnąć 3. Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę ponownie usnąć
Q	0. Nie męczę się bardziej niż dawniej 1. Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio 2. Męczę się wszystkim co robię 3. Jestem zbyt zmęczony aby cokolwiek robić
R	0. Mam apetyt nie gorszy niż dawniej 1. Mam trochę gorszy apetyt 2. Apetyt mam wyraźnie gorszy 3. Nie mam w ogóle apetytu
S	0. Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca) 1. Straciłem na wadze więcej niż 2 kg 2. Straciłem na wadze więcej niż 4 kg 3. Straciłem na wadze więcej niż 6 kg Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze: 1 tak 2 nie
T	0. Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze 1. Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcia, bóle 2. Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę 3. Bardzo martwię się o swoje zdrowie, nie mogę o niczym innym myśleć
U	0. Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom 1. Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu) 2. Problemy płciowe wyraźnie mnie nie interesują 3. Utraciłem wszelkie zainteresowanie sprawami seksualnymi