FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2000, 1, 31–39

Iwona Koszewska

Wybrane farmakologiczne metody potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W pracy zamieszczono krytyczny przegląd piśmiennictwa na temat wybranych farmakologicznych metod potencjalizacji działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych (hormony tarczycy, buspiron, leki psychostymulujące, środki dopaminergiczne, przeciwdrgawkowe i inne). Metody potencjalizacji zalecane są przede wszystkim u osób z depresją lekooporną. Wykazano brak jednoznacznych danych na temat skuteczności wybranych metod wynikające głównie z ograniczeń metodologicznych.

Wstęp

Lekarz ma do wyboru zasadniczo dwie drogi postępowania, gdy przeprowadzona prawidłowo kuracja przeciwdepresyjna nie przyniosła zadowalającego efektu – zmienić stosowany lek przeciwdepresyjny na inny (zazwyczaj o innym mechanizmie działania) lub wykorzystać jedną z metod potencjalizacji (Pużyński i wsp., 1998). W przypadku depresji lekoopornej większość zalecanych algorytmów postępowania proponuje podjęcie próby potencjalizacji działania stosowanego leku za pomocą innej substancji. Uważa się, że decyzja o zmianie kuracji celowa jest u chorych z lekką lub umiarkowaną depresją, bez stwierdzonej lekooporności w wywiadzie, a również u chorych, u których występuje ryzyko objawów niepożądanych związanych z interakcjami leków, u osób z małą motywacją do leczenia, nie stosujących się do zaleceń lekarskich (Nelson, 1997, Thase i wsp., 1998). Potencjalizacja efektu prowadzonej kuracji zalecana jest u chorych z depresją o głębokim nasileniu, lekooporną, również u tych, u których uzyskano poprawę niezadowalająca, za pomocą dotychczasowej kuracji, u osób ujawniających zniecierpliwienie w związku z brakiem postępów terapeutycznych, u których lekarz obawia się straty kilku dni potrzebnych przy zmianie kuracji (wycofanie leku, wdrożenie nowej kuracji, okres oczekiwania na efekt).

Powyższe ogólne zasady, którymi lekarz powinien kierować się przy wyborze strategii leczenia, stanowią podstawowe wskazówki postępowania, bowiem brak jest dostatecznej liczby prawidłowo przeprowadzonych badań, które ułatwiałyby wybór właściwej metody (zmiana leku czy metody potencjalizacji).

Brak jest również badań porównujących skuteczność i tolerancję metod potencjalizacji między sobą (dołączenie węglanu litu, hormonów tarczycy, pindololu, buspironu, leków dopaminergicznych, psychostymulujących, przeciwdrgawkowych, deprywacji snu, fototerapii).

Według Nelsona (1998) najlepiej udokumentowana metodą jest dołączenie węglanu litu (co najmniej 300 mg/d, przez dwa tygodnie, poziom we krwi >0,4 mEq/l) u osób z podejrzeniem lub stwierdzoną chorobą afektywną dwubiegunową typu II-go. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania tej metody lub braku efektu, należy u chorych z głęboką depresją prowadzić kurację skojarzoną (lek trópierścieniowy i inhibitor wychwytu serotoniny), u chorych z umiarkowaną depresją i wyraźnymi objawami niepokoju – dołączyć buspiron 30 mg/d, przez co najmniej dwa tygodnie), natomiast przy wyraźnej apatii i obniżeniu napędu psychoruchowego – trójjodotyroninę (25–50 μg/d) lub środki psychostymulujące. Wskazówki te nie są jednak potwierdzone w pełni danymi empirycznymi.

Wykazano, że zarówno zmiana leku jak i zastosowanie metod potencjalizacji są skuteczne u podobnego odsetka leczonych (30–50%), przy heterogenności badanych grup, co dobitnie wskazuje na potrzebę kierowania się głównie przesłankami klinicznymi (Nemeroff, 1996/7; Sussman i Joffe, 1998).

Zdaniem Thase i wsp. (1998) farmakologiczna potencjalizacja działania leku przeciwdepresyjnego obciążona jest wieloma wadami: zwiększa ryzyko objawów niepożądanych związanych z interakcją leków, jak również powikłań, pogarsza *compliance* związany z większą złożonością reżimu leczniczego, zwiększa koszty leczenia. Nadal dysponujemy ograniczonymi danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa takich kuracji (kilka badań z podwójnie ślepą próbą przy małej liczebności badanych grup i braku badań długoterminowych).

Do najlepiej udokumentowanych metod potencjalizacji zalicza się stosowanie soli litu, pindololu oraz buspironu nieco mniej pewnych danych dotyczy leków dopaminergicznych i psychostymulujących oraz hormonów tarczycy. Pierwsze dwa sposoby wzmagania działania przeciwdepresyjnego ostatnio opracowali Beręsewicz (2000) i Święcicki (2000). W pracy tej będą omówione pozostałe.

Hormony tarczycy

Autorem pierwszego doniesienia na temat wzmacniającego wpływu trójjodotyroniny na siłę przeciwdepresyjnego działania imipraminy jest Prange i wsp. (1969). Mimo że wykazano jedynie w drugim tygodniu kuracji przewagę takiego skojarzenia nad placebo, autorzy proponują stosowanie trójjodotyroniny w depresji lekoopornej. Przez następne 30 lat pojawiło się szereg badań nad zastosowaniem hormonów tarczycy w leczeniu depresji lekoopornej, nie doprowadziło to jednak do jednoznacznego zalecenia wskazań, typów depresji, długości stosowania kuracji, oraz wielkości dawek. Rao i wsp. (1996) wskazują na grupę chorych, u których wysoki poziom wolnych hormonów tarczycy we

krwi wiąże się z dobrą reakcją na leki przeciwdepresyjne i grupę chorych z subklinicznymi objawami niedoczynności, u których dodanie tyroksyny do leku przeciwdepresyjnego podnosi efekt terapeutyczny.

Stein i Avni (1988) wykazują, że jednoczesne rozpoczęcie kuracji przeciwdepresyjnej i podanie leku przeciwdepresyjnego istotnie przyśpiesza efekt przeciwdepresyjny.

Prawdopodobny mechanizm działania hormonów tarczycy jest związany wpływem wzmagającym neurotransmisję noradrenergiczną, u części chorych – na poprawie subklinicznej niedoczynności tarczycy oraz na zjawisku *downregulation* wewnątrzkomórkowej czynności tarczycy (Thase i wsp., 1998).

Przegląd najważniejszych prac (badań otwartych, kontrolowanych), wyników potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych z różnych grup, zamieszczono w tabeli 1 (na podstawie Thase i Rush, 1995).

W początkowych badaniach wskaźnik poprawy wahał się w granicy 56–91%, później podawano wskaźniki niższe (25–67%) wykazując przy tym przewagę suplemantacji T3 nad T4. Bauer i wsp. (1998) podawali duże dawki tyroksyny (482 μg/dobę) obserwując bardzo dobrą tolerancję leków podczas kuracji skojarzonej.

Podsumowując wyniki przedstawione prace można stwierdzić, że potencjalizacja działania leku przeciwdepresyjnego przy pomocy trójjodotyroniny w dawce 25–50 μg/dobę jest skuteczna u 25–60% chorych leczonych TLPD.

Szybkość efektu była różna, Gittlin i wsp. (1987) (za Thase i Rush, 1995) stwierdzili w badaniach z podwójnie ślepą próbą, że efekt występował już w 1–3 dobie po podaniu hormonu tarczycy, pozostali autorzy – po 2 i więcej tygodniach.

Nie udało się opisać czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi na podanie hormonu tarczycy, w szczególności dotyczy to wyjściowego poziomu hormonów tarczycy we krwi. Joffe i Singer (1990) w badaniu z podwójnie ślepą próbą, stwierdzili że wzmaganie efektu przeciwdepresyjnego przy pomocy T3 jest bardziej skuteczne niż przy pomocy T4 (53% vs 19%), natomiast Cooke i wsp. (za Thase i Rush) wykazali, że terapeutyczne dawki T4 są skuteczne u chorych z niedoczynnością tarczycy.

Potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego przy pomocy hormonów tarczycy jest ogół dobrze tolerowana, choć brak jest danych o tolerancji u chorych w podeszłym wieku (jeden opis migotania przedsionków w przebiegu rozwiniętej nadczynności tarczycy u kobiety w podeszłym wieku).

Porównania skuteczności potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego przy pomocy hormonów tarczycy i węglanem litu podjęło się kilku autorów. Joffe i wsp. (1990) (za Joffe i Rush, 1995) stwierdzają podobną skuteczność obu metod w badaniu z podwójnie ślepą próbą. Spoov i Lahdelma (1998) sądzą, że u niektórych pacjentów bardziej skuteczny jest lit, zwłaszcza jeśli podawany jest po okresie suplementacji T4, natomiast stosowany przed podaniem hormonów tarczycy, może obniżyć efekt tych hormonów przez zahamowanie funkcji gruczołu tarczowego.

Tabela 1. Badania nad potencjalizującym wpływem hormonów tarczycy [na podstawie Thase i Rush, 1995]

Autorzy (typ badania)	Leczenie chorzy K/M	Rodzaj leków	Wyniki (wskaźnik poprawy)
Earle, 1970 (otwarte)	0/25 chorzy z depresją z zahamowaniem CHAD/CHAJ	IMI 150 +hormon tarczycy	56%
Ogura i wsp., 1974 (otwarte)	44 CHAJ/CHAD	TLPD+T3	66%
Banki, 1977 (otwarte)	0/49 CHAJ/CHAD (33T3, 16 kontrolnych	AMI 200+T3 (20–40 μg)	70% (T3), 25% grupa kontrolna
Tsutsui i wsp., 1979 (otwarte)	11/0	TLPD+T3 (5–25 μg)	91%
Goodwin i wsp., 1982 (DB)	6/6 3CHAJ/9 CHAD	IMI lub AMI 150–300 +T3 (25–50 μg)	67% (33% wyzdrowiało)
Targum i wsp., 1984 (otwarte)	7/14 CHAJ	TLPD+T3 25 μg lub T4 100 μg	33%; w eutyreozie 13%, w subklinicznej niedoczynności 83%
Gitlin i wsp., 1987 (DB)	9/7 CHAJ	IMI 206 śr.+T3 25 μg lub placebo	u wszystkich istotna poprawa
Thase i wsp., 1989 (otwarte)	4/16 CHAJ	IMI 240 śr.+T3 25μg; tylko IMI	25% w grupie T3, 20% – w grupie kontrolnej
Joffe i Singer, 1990 (DB)	14/24 CHAJ	DEZ lub IMI 2,5–3,0 μg/kg; T3 37,5 μg lub T4150 mg	53% w grupie T3, 19% – T4
Joffe i wsp., 1993 (DB z placebo)	20/31 CHAJ	DEZ lub IMI+T3 37,5 μg lub Lit lub placebo	59% w grupie T4, 53% – LIT, 19% – w grupie placebo
Bauer i wsp. 1998 (otwarte)	17 lekoopornych (12 CHAD, 5-CHAJ)	LPD+T4 482 μg/d	>50% tolerancja dobra

AMI – amitryptlyina, CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa, DB – podwójnie ślepa próba, DEZ – dezipramina, IMI – imipramina, NR – nie reagujący, Pl – badania z placebo, T3 – trójjodotyronina, T4 – tyroksyna, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, CHAJ – nawracające zaburzenia depresyjne, K/M – kobiety/mężczyźni

Sussman i Russel (1998) uważają, że dawką bezpieczną jest 25 μg/d trójjodotyroniny, a efekt może pojawić się po kilku dniach, pełna ocena jest niekiedy możliwa dopiero po 3 tygodniach

Podsumowując można stwierdzić, że do dziś brak jest badań nad potencjalizacją za pomocą hormonów tarczycy działania innych leków przeciwdepresyjnych niż trójpierścieniowe. Nie jest do końca jasne, jak długo należy stosować leczenie skojarzone, jakie jest bezpieczeństwo dłużej trwającego leczenia. Nie stwierdzono pewnych klinicznych ani biochemicznych czynników predysponujących do lepszej odpowiedzi na wzmacnianie; brak tez jest pew-

nych danych co do zalecanej dawki T3, długości stosowania tej metody potencjalizacji. Praktyka wskazuje na potrzebę stosowania trójjodotyroniny tak długo jak leku przeciwdepresyjnego oraz na potrzebę badań, które weryfikowałyby bezpieczeństwo tak długich kuracji. Aronson i wsp. (1996) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy piśmiennictwa, sugerują, że dotychczasowe wyniki badań nie są wystarczająco dobrze udokumentowane i że zachodzi potrzeba dalszych badań.

Buspiron

Kuracjom przeciwdepresyjnym często towarzyszy podawanie anksjolityków, głównie w celu objawowego działania na zaburzenia snu, niepokój, lęk. Niektóre badania sugerują, że alprazolam i adinazolam mogą mieć właściwości przeciwdepresyjne (dotyczą głównie chorych z depresją nerwicową), lecz dane te są niepełne, mają ograniczone zastosowanie ze względu na duże ryzyko uzależnienia.

Poza pracą Smitha i wsp. (1996) nie wykazano potencjalizującego wpływu klasycznych anksjolityków benzodiazepinowych na działanie terapeutyczne leków przeciwdepresyjnych. Smith i wsp. (1996) donieśli że fluoksetyna stosowana łącznie z klonazepamem jest bardziej skuteczna niż sama fluoksetyna. Wyniki te są jednak interpretowane są jako wynik zmniejszenia przez klonazepam objawów niepożądanych (lęk, niepokój) aniżeli rezultat potencjalizacji w sensie ścisłym działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny.

Buspiron, wprowadzony do lecznictwa w końcu lat osiemdziesiątych, wyróżnia się większym bezpieczeństwem i lepszą tolerancją od innych anksjolityków. Nie powoduje uzależnienia, zaburzeń funkcji poznawczych. Mechanizm działania leku wiąże się z wpływem na presynaptyczny i postsynaptyczny receptor $5HT_{1A}$ (częściowy agonista). Jest antagonistą receptora adrenergicznego alfa2, nie wpływa na receptor GABAergiczny (w przeciwieństwie do benzodiazepin).

Zestawienie prac na temat potencjalizujących właściwości buspironu zamieszczono w tabeli 2.

Średni wskaźnik dobrych odpowiedzi na dołączenie buspironu do leku przeciwdepresyjnego określono na 65%. Podkreśla się dobrą tolerancję takiej kuracji skojarzonej. W grupie ponad 200 osób leczonych lekiem przeciwdepresyjnym i buspironem nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, u jednej osoby wystąpiła mania. Najczęściej opisywano bóle i zawroty głowy o niewielkim nasileniu, nudności, nadwrażliwości na światło, pobudzenia psychoruchowe. W jedynym badaniu przeprowadzonym u 117 chorych (z podwójnie ślepą próbą) nie wykazano wyższej skuteczności buspironu niż placebo, natomiast potwierdzono dobrą tolerancję kuracji skojarzonej SI-5HT i buspironu. Trzeba jednak podkreślić, że w piśmiennictwie można znaleźć 2 doniesienia o wystąpieniu zespołu serotoninowego podczas kuracji skojarzonej z citalopramem oraz z fluwoksaminą (Sussman, 1998).

Tabela 2. Badania nad potencjalizującym wpływem buspironu [na podstawie Sussman i wsp. 1998]

Badanie	Badani chorzy, leki	Wyniki	Komentarz
Kazuistyka:			
Bakish D., 1991	3 osoby przyjmujące fluoksetynę	znaczna poprawa pełna remisja	
Robillard M., 1995	2 osoby w podeszłym wieku przyjmujące trazodon	u 2 osób, mania u jednej	
Badania otwarte:			
Jacobsen, 1991	8 osób niereagujących na min. 1 kurację (7 chorych przyjmujących fluoksetynę, 1 chory – imipraminę)	7 osób uzyskało częściową lub pełną poprawę)	bez objawów niepożądanych
	9 osób z depresją sezonową lekooporną (5 osób przyjmujących fluoksetynę, 2 – nortryptylinę, 1 – imipraminę)	6 osób – pełna remisja, 2 – częściowa, 1 – bz	3 osoby – zaburzenia widzenia, podniecenie
Joffe i Schuler, 1993	25 chorych z dużą depresją przyjmujących fluoksetynę lub fluwoksaminę	17 osób pełna lub znacząca poprawa	
Dimitriou, Dimitrou, 1998	30 chorych lekoopornych (8 przyjmujących klomipraminę, 22 – SI-5HT)	W grupie SI-5HT: 60% poprawy, w grupie KLO – 63%	bez poważnych obj. niepożądanych
Barbee i wsp. 1998	43 pacjentów otrzymujących nefazodon	10 chorych zareagowało pozytywnie	16 chorych przerwało kurację z powodu objawów niepożądanych (zawroty głowy, bóle głowy, nudności)
Fischer i wsp., 1998	10 osób z lekooporną depresją leczonych SI-5HT	2 osoby częściowa poprawa, 5 osób minimalna poprawa	autorzy nie zalecają wzmacniania buspironem w dawce 30 mg/d
Badania z podwójnie ślepą próbą:			
Landen M. i wsp. 1998	117 chorych, którzy nie zareagowali na SI-5HT (58 z buspironem, 61 z placebo)	51% osób – znaczna poprawa w grupie z buspironem, 47% – z placebo (nieistotne różnice)	3 osoby przerwały kurację z powodu obj. ubocznych

Jak wynika z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego za pomocą buspironu stosowano najczęściej przy SI-5HT, niewiele danych jest na temat takiego działania przy innych lekach przeciwdepresyjnych.

Środki dopaminergiczne i środki psychostymulujące

Leki o działaniu dopaminergicznym lub psychostymulującym są niekiedy stosowane, gdy inne konwencjonalne metody nie powiodły się.

Brak jest jednak poprawnych metodologicznie badań nad skutecznością tych środków. W grupie 20 chorych, którym dołączono pergolid do kuracji fluoksetyną, TLPD, IMAO lub trazodonem, znaczącą poprawę stwierdzono u 55% osób (Bouckoms i Mangini, za Nierenbergiem i wsp., 1998). Inne środki takie jak: bromokryptyna, amantadyna, piribedil nie mają wystarczająco udokumentowanej skuteczności. Nierenberg i wsp. (1998) zalecają, aby zaczynać potencjalizację od najmniejszych dawek leków dopaminergicznych stopniowo, aż do takich, jakie zalecane są w chorobie Parkinsona. Można spodziewać się efektu już po kilku dniach. Wśród objawów niepożądanych wymieniane są: nudności, wymioty, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia świadomości, urojenia, halucynacje, dyskinezy (przy większych dawkach), co może podważać celowość wykorzystania w praktyce klinicznej leków dopaminergicznych do potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego.

Feighner i wsp. (1985) i Fawcett i wsp. (1991) (za Nierenbergiem, 1998) wykazali, że stan kliniczny 57% lekoopornych, z ciężką depresją (n=45) pacjentów poprawił się po dodaniu do IMAO dekstroamfetaminy (5–40 mg/d), u 50% – po dodaniu pemoliny (18,75–112,5 mg/d), u 60% – metylofenidatu (10–15 mg/d). Opisywano jednak istotne objawy niepożądane: impotencję, spadek ciśnienia krwi, oszołomienie (po pemolinie), zaburzenia pamięci, objawy parkinsonowskie, somnambulizm (po dekstroamfetaminie). U 6 (13%) chorych wystąpiła mania lub hipomania.

W badaniach Metza i Shadera (1991, za Nierenbergiem, 1998) po dodaniu pemoliny do fluoksetyny, stwierdzono poprawę u 76% chorych (n=21), objawy uboczne były liczne i obejmowały: pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, lęk, jadłowstręt i utratę masy ciała.

Wszystkie środki psychostymulujące mogą powodować nerwowość, bezsenność, jadłowstręt, utratę masy ciała, zmęczenie, tachykardię i objawy psychotyczne. Ze względu na możliwość podwyższenia poziomu niektórych leków przeciwdepresyjnych we krwi i wystąpienia objawów toksycznych – należy kontrolować poziom tych leków we krwi. Do tej pory w piśmiennictwie nie ma wyników badań kontrolowanych.

Z uwagi na duże ryzyko uzależnienia podane próby należy uznać za eksperymentalne, nie uprawniające do stosowania w szerokiej praktyce klinicznej.

Bezpieczeństwo farmakologicznej potencjalizacji leku przeciwdepresyjnego

Schweitzer i Tuckwell (1998) w pracy przeglądowej na temat ryzyka objawów niepożądanych w toku skojarzonego postępowaniu w depresji lekoopornej wnioskują, że podawanie hormonów tarczycy jest dobrze tolerowane i skuteczne, również dotychczasowe dane na temat buspironu wskazują na minimalne ryzyko objawów niepożądanych. Niektórzy autorzy radzą zachowanie ostrożności przy prowadzeniu farmakologicznych metod potencjalizacji, zwłaszcza przy stosowaniu leków dopaminergicznych, psychostymulujących oraz przeciwpadaczkowych (Dietrich i Emrich, 1998).

Sussman i Joffe (1998) zestawili korzyści i ryzyko znanych metod potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego w postaci tabeli (por. tabela 3).

Tabela 3. Dane kliniczne ułatwiające wybór strategii potencjalizacji leku przeciwdepresyjnego [za Sussman i Joffe, 1998]

Leczenie	Wiarygodność dowodów	Bezpieczeństwo	Tolerancja	Uwagi
Lit	+++	++	++	Potrzeba monitorowania poziomu litu, hormonów tarczycy i funkcji nerek
Hormony tarczycy	+++	++	++	Potrzeba monitorowania hormonów tarczycy
Buspiron	++	+++	+++	Bez potrzeby specyficznych badań
Pindolol	++	+	++	Potrzeba monitorowania ciśnienia krwi, tętna. Ostrożnie u chorych z astmą, alergiami, problemami serca
Środki dopaminergiczne i stymulujące	+	+	+	Duże ryzyko uzależnienia. Podniecenie, nudności, zmiany RR krwi
Środki przeciwdrgawkowe	+	+	++	Ryzyko interakcji farmakokinetycznych

+++ bardzo znaczne, ++ znaczne, + problematyczne

Piśmiennictwo

1. Aronson R., Offman H.J., Joffe R. T., Naylor C. D.: Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry, 1996, 53, 842–848.
2. Bakish D.: Fluoxetine potentiation by buspirone: three case histories. Can J Psychiatry, 1991, 36, 749–750.
3. Bauer M., Hellweg R., Graf K.J., Baumgartner A.: Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. Neuropsychopharmacology, 1998, 18, 444–455.
4. Beręsewicz M.: Węglan litu jako środek potencjalizujący działanie leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Farm. Psychiatr. Neurol., 2000, 1, 40–48.
5. Dietrich D.E., Emrich H.M.: The use of anticonvulants to augment antidepressant medication. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 51–59.

6. Dimitriou E.C., Dimitriou C.E.: Buspirone augmentation of antidepressant therapy. J Clin Psychopharmacol., 1998, 18, 465–469.
7. Fischer P., Tauscher J., Kufferle B., Kasper S.: Weak antidepressant response after buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory severe depression. Int Clin Psychopharmacol, 1998, 13, 83–86.
8. Jacobsen F.M.: Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. J Clin Psychiatry, 1991, 52, 217–220.
9. Joffe R. T., Singer W.: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Res. 1990, 32, 241–251.
10. Joffe R.T., Schuller D.R.: An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptakeinhibitors in refractory depression. J Clin Psychiatry, 1993, 54, 269–271.
11. Joffe R.T., Singer W., Levitt A.J., MacDonald C.: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Arch Gen Psychiatry, 1993, 32, 241–251.
12. Joffe R.T.: The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 26–31.
13. Landen M., Bjorling G., Agren H., Fahlen T.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patinets with treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry, 1998, 59, 664–668.
14. Nelson J. C.: Treatment of refractory depression. Depression and Anxiety, 1997, 5, 165–174.
15. Nemeroff C. B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression. Depression and Anxiety, 1996/7, 4, 169–181.
16. Nierenberg A. A., Dougherty D., Rosenbaum J.F.: Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 60–64.
17. Prange A.J., Wilson C., Rabon A.M., Lpton M.A: Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. A j Psychiatry, 1969, 126, 457–469.
18. Pużyński S., Kalinowski A., Kiejna A., Koszewska I., Landowski J., Masiak M., Rybakowski J., Rzewuska M., Wciórka J.: Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. Farm. Psychiatr. Neurol. 1998, 2, 15–28.
19. Rao L. M., Ruhrman S., Retey B.: Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. Pharmacotherapy, 1996, 29, 180–186.
20. Robillard M., Lieff S.: Augmentation of antidepressant therapy by buspirone: three geriatric case histories. Can J Psychiatry, 1995, 40, 639–640.
21. Schweitzer I., Tuckwell V.: Risk of adverse events with the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression. Drug Safety, 1998, 19, 6455–64.
22. Smith W.T., Londborg P.D., Glaudin V.: Clonazepam augmentation of fluoxetine in the treatment of outpatients with major depression; a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Psychopharmacol Bull. 1996, 32, 519.
23. Spoov J., Lahdelma L.: Should thyroid augmentation precede lithium augmentation – a pilot study. Journal Affect. Dis., 1998, 49, 235–239.
24. Stein D., Avni J.: Thyroid hormones in the treatment of affective disorders. Acta Psychiatr. Scan., 1988, 77, 623–636.
25. Sussman N.: Anxiolytic antidepressant augmentation. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 42–50.
26. Sussman N., Joffe R.T.: Augmentation of antidepressant medication. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 3–4.
27. Święcicki Ł.: Znaczenie pindololu w leczeniu skojarzonym depresji. Przegląd piśmiennictwa. Farm. Psychiatr. Neurol., 2000, 1, 49–57.
28. Thase M. E., Howland R.H., Friedman E.S.: Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J Clin Psychiatry, 1998, 59, suppl. 5, 5–15.
29. Thase M. E., Rush A. J.: Treatment-resistant depression. Pharmacology: the fourth generation of progress. Bloom F. E., Kupfer D. J., Raven Press Ltd.., Nowy Jork, 1995.