



— SERIA: NOWOCZESNA FARMAKOTERAPIA

Leki przeciwdepresyjne

Klasyfikacja leków

Skuteczność kliniczna

Działania niepożądane

Depresja lekooporna

Farmakogenetyka

Opieka farmaceutyczna

Leki przeciwdepresyjne

–	Przedmowa	9
1	Depresja jako choroba: obraz kliniczny, klasyfikacja i skala zjawiska	10
	› 1.1. Kryteria rozpoznania w ICD i DSM oraz stopnie nasilenia	10
	› 1.2. Epizod, zaburzenie nawracające, dystymia i postaci podprogowe	12
	› 1.3. Somatyczne maski depresji: objawy, które pacjent zgłasza jako pierwsze	14
	› 1.4. Obciążenie chorobą i skala stosowania leków przeciwdepresyjnych	15
	i Piśmiennictwo	
2	Rozpoznawanie depresji i narzędzia przesiewowe	21
	› 2.1. PHQ-2 i PHQ-9: budowa, punktacja i miejsce w polskich zaleceniach	21
	› 2.2. Trafność PHQ-9 i asymetria wartości predykcyjnych	22
	› 2.3. Pozostałe skale i progi nasilenia: HADS, BDI-II, MADRS, HAMD, GDS-15, EPDS	24
	› 2.4. Spór o przesiew populacyjny: USPSTF wobec BAP i NICE	26
	› 2.5. Przesiew prowadzony przez farmaceutów: stan dowodów	28
	› 2.6. Co trzeba wykluczyć przed rozpoznaniem: dwubiegunowość, choroby somatyczne, niedobory	30
	i Piśmiennictwo	
3	Ścieżka pacjenta z depresją w Polsce	34
	› 3.1. POZ czy psychiatra: podział kompetencji według wytycznych krajowych	34
	› 3.2. Sytuacje wymagające pilnego skierowania lub hospitalizacji	36
	› 3.3. Bariery systemowe: dostępność psychoterapii, kadry, finansowanie	38
	› 3.4. Apteka jako punkt kontaktu w ścieżce pacjenta	41
	› 3.5. Modele zagraniczne jako tło porównawcze	43
	i Piśmiennictwo	

4 Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych 47

- › 4.1. Osie podziału: mechanizm, budowa chemiczna, selektywność 47
- › 4.2. SSRI: jeden wspólny mechanizm, sześć różnych profili 48
- › 4.3. SNRI: wenlafaksyna i duloksetyna 51
- › 4.4. Leki trójpierścieniowe i czteropierścieniowe 52
- › 4.5. Inhibitory monoaminooksydazy i moklobemid 54
- › 4.6. Trazodon, mirtazapina, mianseryna i bupropion 56
- › 4.7. Leki wielomodalne i o mechanizmie odrębnym: wortioksetyna, agomelatyna, tianeptyna, reboksetyna 58
- › 4.8. Substancje o mechanizmie glutaminergicznym i GABA-ergicznym 60
- › 4.9. Granice klasyfikacji: leki N06A bez wskazania w depresji i leki spoza N06A stosowane w depresji 61

 Piśmiennictwo

5 Skuteczność kliniczna: ile realnie dają leki przeciwdepresyjne 67

- › 5.1. Odpowiedź, remisja i objawy resztkowe 67
- › 5.2. Metaanaliza sieciowa 21 leków: ranking i jego ograniczenia 68
- › 5.3. Zależność efektu od wyjściowego nasilenia objawów 71
- › 5.4. Depresja łagodna: ograniczenia bazy dowodowej 72
- › 5.5. Skuteczność w podstawowej opiece zdrowotnej 73
- › 5.6. Jak czytać badania rejestracyjne i badania negatywne 74

 Piśmiennictwo

6 Rozpoczęcie leczenia: wybór leku i pierwsze tygodnie terapii 79

- › 6.1. Kryteria doboru leku pierwszego rzutu 79
- › 6.2. Dopasowanie leku do obrazu klinicznego 82
- › 6.3. Dawki początkowe, docelowe i maksymalne według charakterystyk produktów 84
- › 6.4. Kiedy oceniać efekt i kiedy zmieniać postępowanie 87
- › 6.5. Postacie o zmodyfikowanym uwalnianiu, generyki i zamiiany między preparatami 89
- › 6.6. Co powiedzieć pacjentowi przy wydaniu pierwszego opakowania 90

 Piśmiennictwo

7

Działania niepożądane: pełne spektrum według charakterystyk produktów

95

-
- › 7.1. Pierwsze dwa tygodnie: nudności, niepokój, bezsenność 95
 - › 7.2. Zaburzenia seksualne w trakcie leczenia 97
 - › 7.3. PSSD: zaburzenia seksualne utrzymujące się po odstawieniu 98
 - › 7.4. Hiponatremia i zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny 100
 - › 7.5. Krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia 101
 - › 7.6. Wydłużenie odstępu QT i bezpieczeństwo kardiologiczne 102
 - › 7.7. Masa ciała, apetyt i sedacja 103
 - › 7.8. Hepatotoksyczność agomelatyny i harmonogram badań 105
 - › 7.9. Drgawki, objawy cholinolityczne, hipotonia i upadki 106
 - › 7.10. Toksyczność w przedawkowaniu 108
 - › 7.11. Monitorowanie bezpieczeństwa w praktyce 109

 Pisownia

8

Interakcje leków przeciwdepresyjnych

113

-
- › 8.1. Metabolizm i siatka hamowania izoenzymów cytochromu P450 113
 - › 8.2. Leki dostępne bez recepty: NLPZ, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwbólowe 115
 - › 8.3. Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne 117
 - › 8.4. Leki psychotropowe, przeciwpadaczkowe i inne induktory enzymatyczne 118
 - › 8.5. Zespół serotoninowy 121
 - › 8.6. Inhibitory MAO: interakcje bezwzględnie przeciwwskazane i dieta tyraminowa 123
 - › 8.7. Alkohol, kannabinoide, antykoncepcja hormonalna i preparaty ziołowe 125
 - › 8.8. Wywiad lekowy w aptece: schemat pytań 127

 Pisownia

9

Farmakogenetyka w praktyce

131

-
- › 9.1. Fenotypy CYP2D6 i CYP2C19 oraz fenokopowanie przez leki 131
 - › 9.2. Zalecenia dawkowania leków trójpierścieniowych według genotypu 134
 - › 9.3. Rozbieżność między konsorcjami i granice użyteczności testu 137

 Pisownia

10	Czas trwania leczenia i zapobieganie nawrotom	142
	› 10.1. Faza ostra, faza kontynuacji i leczenie podtrzymujące	142
	› 10.2. Skuteczność poszczególnych leków w zapobieganiu nawrotom	146
	› 10.3. Kto wymaga leczenia długoterminowego	148
	› 10.4. Ryzyko nawrotu po odstawieniu leku u pacjenta w remisji	151
	i Piśmiennictwo	
11	Odstawianie leków przeciwdepresyjnych	156
	› 11.1. Objawy odstawienne: obraz kliniczny i przebieg w czasie	156
	› 11.2. Częstość objawów odstawiennych: rozbieżność trzech metaanaliz	157
	› 11.3. Które leki odstawia się najtrudniej	159
	› 11.4. Schematy redukcji dawki: liniowy, proporcjonalny i hiperboliczny	161
	› 11.5. Spór o model hiperboliczny	163
	› 11.6. Objawy odstawienne czy nawrót depresji	165
	› 11.7. Zależność, objawy odstawienne i uzależnienie: trzy różne pojęcia	167
	› 11.8. Rola farmaceuty przy planowaniu odstawiania	168
	i Piśmiennictwo	
12	Depresja lekooporna i strategie kolejnego kroku	174
	› 12.1. Definicje lekooporności i pojęcie pseudooporności	174
	› 12.2. Optymalizacja dawki i zamiana leku	176
	› 12.3. Łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych	179
	› 12.4. Potencjalizacja lekami przeciwpsychotycznymi	181
	› 12.5. Lit, hormony tarczycy i pozostałe strategie potencjalizacji	184
	› 12.6. Elektrowstrząsy i metody neuromodulacyjne	186
	i Piśmiennictwo	
13	Ketamina i esketamina	190
	› 13.1. Esketamina donosowa: wskazanie, dawkowanie i warunki podania	190
	› 13.2. Dowody skuteczności i ich ograniczenia	193
	› 13.3. Ketamina racemiczna dożylnie: polski standard i status pozarejestacyjny	195
	› 13.4. Bezpieczeństwo, interakcje i poradnictwo przed zabiegiem	198
	i Piśmiennictwo	

14	Nowe substancje i kierunki badań	202
›	14.1. Zuranolon i modulacja receptora GABA-A	202
›	14.2. Psylocybina i terapie psychodeliczne	205
›	14.3. Pozostałe kierunki: nowe skojarzenia, mikrobiom, medycyna spersonalizowana	208
›	14.4. Luki badawcze wskazane przez autorów wytycznych i przeglądów	209
i	Piśmiennictwo	
15	Depresja u dzieci i młodzieży	213
›	15.1. Co jest zarejestrowane w Polsce, a co pozostaje poza rejestracją	213
›	15.2. Skuteczność leków w populacji rozwojowej	216
›	15.3. Odrębności farmakokinetyczne i konsekwencje dla dawkowania	218
›	15.4. Ryzyko samobójcze: komunikaty regulacyjne i spór o dane	219
›	15.5. Farmakoterapia obok psychoterapii	222
i	Piśmiennictwo	
16	Ciąża, karmienie piersią i depresja poporodowa	226
›	16.1. Planowanie terapii u kobiety w wieku rozrodczym	226
›	16.2. Bezpieczeństwo poszczególnych leków w ciąży i podczas karmienia	229
›	16.3. Depresja poporodowa jako odrębna jednostka i miejsce zuranolonu	235
i	Piśmiennictwo	
17	Pacjent starszy i obciążony somatycznie	241
›	17.1. Ograniczenia dawkowania wynikające z charakterystyk produktów	241
›	17.2. Hiponatremia, upadki, hipotonia ortostatyczna i obciążenie cholinolityczne	245
›	17.3. Depresja lekooporna u osób starszych	248
›	17.4. Dobór leku przy chorobach współistniejących	252
i	Piśmiennictwo	
18	Myśli samobójcze i rozmowa o ryzyku	257
›	18.1. Kiedy i jak zapytać wprost	257
›	18.2. Ryzyko na początku terapii i przy zmianie dawki	259

› 18.4. Sygnały wymagające natychmiastowego działania	265
---	-----

i Piśmiennictwo

19

Leki przeciwdepresyjne poza depresją: wskazania rejestracyjne i zastosowania pozarejestracyjne

270

› 19.1. Zaburzenia lękowe, obsesyjno-kompulsyjne i stresowe pourazowe	270
› 19.2. Ból przewlekły, ból neuropatyczny i profilaktyka migreny	273
› 19.3. Moczzenie nocne, bezsenność i objawy naczynioruchowe	276
› 19.4. Dapoksetyna: SSRI zarejestrowany poza psychiatrią	277
› 19.5. Zaburzenia erekcji u pacjenta leczonego przeciwdepresyjnie	279

i Piśmiennictwo

20

Preparaty bez recepty, zioła i suplementy diety

283

› 20.1. Dziurawiec: skuteczność w depresji łagodnej i umiarkowanej	283
› 20.2. Dziurawiec: interakcje i praktyka wydawania	286
› 20.3. Kwasy omega-3, magnez, SAME i witamina D	288
› 20.4. Szafran, lawenda, różeniec górski i melisa	290
› 20.5. Probiotyki	292
› 20.6. Jak rozmawiać z pacjentem o suplementach	293

i Piśmiennictwo

21

Postępowanie nefarmakologiczne

298

› 21.1. Aktywność fizyczna: jaka dawka i jaki efekt	298
› 21.2. Recepta na ruch: jak sformułować zalecenie	302
› 21.3. Psychoterapia i leczenie skojarzone	305
› 21.4. Sen, dieta, uważność i pozostałe interwencje stylu życia	308

i Piśmiennictwo

22

Opieka farmaceutyczna nad pacjentem z depresją

315

› 22.1. Co daje rozmowa farmaceuty: dowody z przeglądu Cochrane	315
› 22.2. Adherencja jako główne pole działania apteki	316
› 22.3. Gotowe komunikaty do przekazania przy wydaniu leku	317
› 22.4. Przegląd lekowy pacjenta leczonego przeciwdepresyjnie	318
› 22.5. Zgłaszanie działań niepożądanych	320

Przedmowa do wydania pierwszego

Szanowne Czytelniczki i Szanowni Czytelnicy,

wiedza o lekach przeciwdepresyjnych jest rozproszona. Część odpowiedzi leży w charakterystykach produktów leczniczych, część w wytycznych, które różnią się między krajami, a część w badaniach mówiących rzeczy trudne do pogodzenia z ulotką. Ta książka zbiera te trzy warstwy i pokazuje, w których punktach się rozchodzą.

Dwadzieścia dwa rozdziały prowadzą przez całą drogę leczenia: od rozpoznania choroby i ścieżki pacjenta w Polsce, przez dobór leku, działania niepożądane, interakcje i odstawianie, aż po depresję lekooporną i nowe substancje. Cztery opisują grupy, w których standardowe zalecenia się nie stosują: dzieci i młodzież, ciążę i karmienie piersią, pacjentów starszych oraz rozmowę o myślach samobójczych.

Wielkość efektu podana jest wprost, także wtedy, gdy jest mała, bo od niej zależy, co można obiecać pacjentowi. Rozbieżności między dokumentami nie są wygładzane: gdy dwie wytyczne tej samej instytucji podają inny sposób odstawiania leku, przytoczone są obie.

Każdy rozdział ma własne piśmiennictwo i czyta się w oderwaniu od pozostałych. Adresatami są farmaceuci i technicy farmaceutyczni, a mam nadzieję, że książka przyda się także lekarzom i studentom.

mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
Dyrektor ds. naukowych 3PG
Kraków, 06.08.2026

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Anhedonię zgłasza do 70% osób z dużą depresją, a pacjent rzadko nazywa ją wprost. Pytanie o to, co ostatnio cieszyło, bywa bardziej informatywne niż pytanie o smutek.

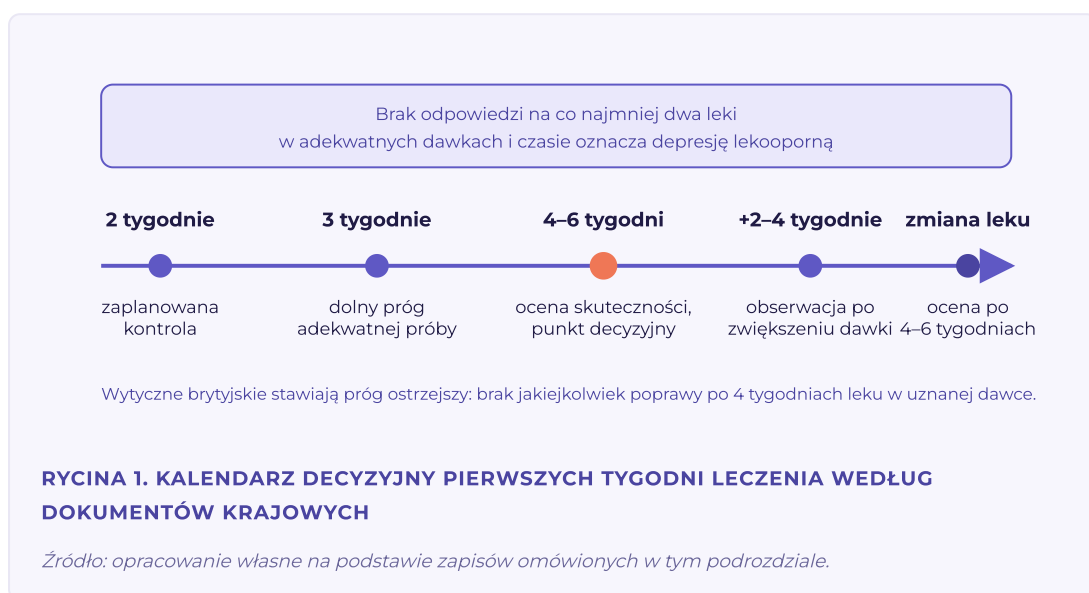
Przy objawach somatycznych trzeba pamiętać o drugiej stronie tego samego problemu, czyli o przyczynach odwracalnych, które depresję udają albo ją podtrzymują. Należą do nich choroby somatyczne, w pierwszej kolejności niedoczynność tarczycy, niedobory witaminowe oraz nierozpoznana dwubiegunowość (Gałęcki i Bliźniewska-Kowalska, 2021). Pełną listę tego, co trzeba wykluczyć przed postawieniem rozpoznania, razem z zakresem badań rutynowo uzasadnionych, zawiera dalszy podrozdział „Co trzeba wykluczyć przed rozpoznaniem”.

Odwrotna pułapka polega na traktowaniu każdego obniżenia nastroju jako choroby. W polskim badaniu populacyjnym poczucie przygnębienia w ciągu ostatnich 30 dni zgłosiło 40,2% badanych, poczucie bezradności 39%, utratę nadziei 29,4%, a utratę poczucia własnej wartości 20,8%, podczas gdy kryteria dużego zaburzenia depresyjnego kiedykolwiek w życiu spełniło 3,0% badanych (Kiejna i in., 2015). To nie są dwie miary tego samego – pierwsze liczby opisują pojedyncze objawy z ostatniego miesiąca, druga pełne rozpoznanie w perspektywie całego życia – ale właśnie ta różnica rzędu wielkości wyznacza praktyczną granicę kompetencji farmaceuty. Zadaniem jest wychwycenie sygnału i skierowanie do oceny, a nie ocena własna. Narzędzia, które w tym pomagają, oraz ich rzeczywista trafność są tematem dalszego rozdziału „Rozpoznawanie depresji i narzędzia przesiewowe”.

1.4. Obciążenie chorobą i skala stosowania leków przeciwdepresyjnych

Leki przeciwdepresyjne są w polskiej aptece pozycją codzienną, a nie niszową: refundację leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych otrzymało w 2020 roku 1,38 mln osób (Krupa i in., 2022). Miesięczne zużycie tych leków rosło w Polsce z około 40 mln

do psychiatry pacjentów, u których po minimum 4–6 tygodniach leczenia lekiem w dawce zarejestrowanej nie ma odpowiedzi albo odpowiedź jest częściowa (Naczelna Izba Lekarska, 2018). Zalecenia Konsultanta Krajowego rozwijają ten rytm w pełny algorytm: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jako pierwszy rzut, ocena skuteczności po 4–6 tygodniach, przy braku zadowalającej poprawy najpierw zwiększenie dawki i kolejne 2–4 tygodnie obserwacji, dopiero potem zmiana leku i ponowna ocena po 4–6 tygodniach, a brak odpowiedzi na co najmniej dwa leki oznacza depresję lekooporną (Gałęcki i Bliźniewska-Kowalska, 2021). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dokładają dolny próg – adekwatna próba leczenia to co najmniej 3 tygodnie w zalecanych dawkach – i wskazują, że brak poprawy przy dawce maksymalnej utrzymujący się 6–8 tygodni uzasadnia zmianę leku (Samochowiec i in., 2021). Cały kalendarz przedstawia Rycina 1.



Dla farmaceuty wynika z tego prosta reguła liczenia tygodni. Pacjent, który po trzech tygodniach mówi, że lek nie działa, jest w normie i potrzebuje wyjaśnienia, a nie zmiany leczenia. Pacjent, który to samo mówi po sześciu tygodniach przyjmowania leku w pełnej dawce, stoi w punkcie decyzyjnym i powinien wrócić do lekarza, nawet jeśli

6.2. Dopasowanie leku do obrazu klinicznego

Profil objawowy przesuwaa wybór wtedy, gdy jakiś wymiar wyraźnie dominuje, ale siła tych zaleceń jest niższa niż siła zaleceń o grupach pierwszego rzutu i trzeba o tym pamiętać przy rozmowie z pacjentem. Wytyczne kanadyjskie stwierdzają wprost, że dodatkowe cechy epizodu mają ograniczoną wartość dla doboru leczenia, z wyjątkiem cech psychotycznych i wzorca sezonowego, a przy cechach lękowych, atypowych i melancholicznych zalecają dowolny lek pierwszego rzutu (Lam i in., 2024). Polskie wytyczne idą dalej i podają konkretne dopasowania, ale z jawnie oznaczonym poziomem wiarygodności, który przy depresji z lękiem wynosi 4, czyli jest opinią ekspercką (Samochowicz i in., 2021). Zestawienie poniżej pokazuje jedno i drugie.

Obraz kliniczny	Wybór według wytycznych polskich (poziom wiarygodności)	Wybór według wytycznych kanadyjskich	Uwaga praktyczna
Depresja z lękiem	SSRI, wenlafaksyna, duloksetyna, trazodon (4)	dowolny lek pierwszego rzutu	najsłabsze dowody na dopasowanie z całej tabeli
Depresja z bezsennością	trazodon, mirtazapina, mianseryna, agomelatyna (1 lub 2)	pierwszy rzut agomelatyna, drugi mirtazapina, kwetiapina XR i trazodon	dawka nasenna nie jest dawką przeciwdepresyjną
Depresja z zaburzeniami poznawczymi	SSRI, duloksetyna, bupropion (2), wortioksetyna (1)	pierwszy rzut wortioksetyna, drugi bupropion, duloksetyna i SSRI	jedyne dopasowanie zgodne w obu dokumentach co do leku wiodącego
Depresja z bólem	amitryptylina, duloksetyna, mirtazapina, wenlafaksyna	duloksetyna przy objawach bólowych	amitryptylina ma w Polsce rejestrację także w bólu neuropatycznym
Depresja ze zmęčeniem	brak odrębnego zalecenia	bupropion	wymiar nieujęty w zestawieniu polskim

7.8. Hepatotoksyczność agomelatyny i harmonogram badań

Agomelatyna jest jedynym lekiem przeciwdepresyjnym w polskim rejestrze, przy którym pytanie „kiedy miał Pan ostatnio robione próby wątrobowe” jest przy wydaniu leku uzasadnione, a odpowiedź „nie robiłem” oznacza, że coś poszło nie tak. Charakterystyka nakazuje wykonać badania czynności wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i zabrania go rozpoczynać przy aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej przekraczającej trzykrotność górnej granicy normy. Dalszy harmonogram jest sztywny: po około 3 tygodniach, po około 6 tygodniach, po około 12 i 24 tygodniach, a potem gdy jest to klinicznie wskazane. Każde zwiększenie dawki uruchamia go od nowa, a każdy wzrost aktywności aminotransferaz wymaga powtórzenia badania w ciągu 48 godzin. Trzykrotność normy jest progiem bezwzględnym: leczenie przerywa się natychmiast, tak samo jak przy ciemnym moczu, jasnym stolcu, żółtce- niu skóry lub oczu, bólu w prawym górnym kwadrancie brzucha albo utrzymującym się niewyjaśnionym zmęczeniu, a badania powtarza się po odstawieniu aż do normalizacji (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., 2023).

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Próby wątrobowe przy agomelatynie wykonuje się przed leczeniem oraz po około 3, 6, 12 i 24 tygodniach, a każde zwiększenie dawki uruchamia ten harmonogram od nowa.

Skala problemu uzasadnia ten rygor. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność z pojedynczymi przypadkami zakończonymi zgonem lub przeszczepieniem, oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych powyżej dziesięciokrotności normy, przy czym większość przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Czynniki ryzyka to otyłość, nadwaga, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, cukrzyca oraz spożywanie znacznych ilości alkoholu i przyjmowanie leków obciążających wątrobę (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., 2023). Polskie wytyczne podają to samo w skrócie (Samochowiec i in., 2021). Wytyczne

klomipramina	50% we wskaza- niu depresja, w lęku i OCD bez zmiany dawki startowej	70% niezależnie od wskazania	1,5-krotność dawki zwykłej	UM: unikać w lęku i OCD, w depresji bez zmian, PM i IM bez zalecenia
doksepina	40% dawki zwykłej	80%	dawka podwojona	bez zalecenia dla PM, IM i UM

Odsetki i krotności odnoszą się do dawki zwykłej i pochodzą z Tabeli 2 wytycznych (Kleine Schaars i in., 2026). Tabela obejmuje trzy z pięciu leków ujętych w wytycznych, bo pozostałe dwa nie są w Polsce dostępne, co omówiono dalej, w podrozdziale „Różnorodność między konsorcjami i granice użyteczności testu”.

Puste miejsca w kolumnie CYP2C19 są w tej tabeli równie ważne jak liczby, bo chronią przed nadmiernym redukowaniem dawek. Brak zalecenia zdefiniowano w wytycznych wprost jako skutek niewykazania interakcji danej grupy genotypowej z lekiem (Kleine Schaars i in., 2026). Przy **amitryptylinie** i **doksepinie** stoi za tym konkretny materiał dowodowy, bo żadne z jedenastu badań nie wykazało istotnej zmiany ekspozycji na frakcję czynną, a cztery badania nad odpowiedzią i cztery nad działaniami niepożądanymi nie wykazały istotnego wpływu wariantów CYP2C19 (Kleine Schaars i in., 2026).

Klomipramina jest jedynym lekiem, którego zalecenie rozdzielono według wskazania, i warto rozumieć, dlaczego. U wolnego metabolizera CYP2D6 dawka wyliczona z ekspozycji na frakcję czynną wskazuje redukcję do 50% dawki zwykłej, a dawka wyliczona z ekspozycji na samą **klomipraminę**, decydującą o skuteczności w lęku i w OCD, tylko do 90%, więc nie da się jednocześnie uniknąć toksyczności i utrzymać skuteczności (Kleine Schaars i in., 2026). Wytyczne rozstrzygają to asymetrycznie: w depresji redukcja obowiązuje od początku, a w lęku i w OCD dawki startowej się nie zmniejsza i schodzi się do 50% dopiero wtedy, gdy pojawiają się działania niepożądane, a gdy redukcja nie pomoże, zmienia się lek (Kleine Schaars i in., 2026).

Zwiększanie dawki u metabolizera ultraszybkiego ma jeden warunek brzegowy. U tych pacjentów powstaje więcej kardi toksycznych metabolitów Z-10-hydroksylowych, zwłaszcza po podniesieniu dawki, więc jeśli zwiększenie dawki jest z tego powodu niepoż

11.4. Schematy redukcji dawki: liniowy, proporcjonalny i hiperboliczny

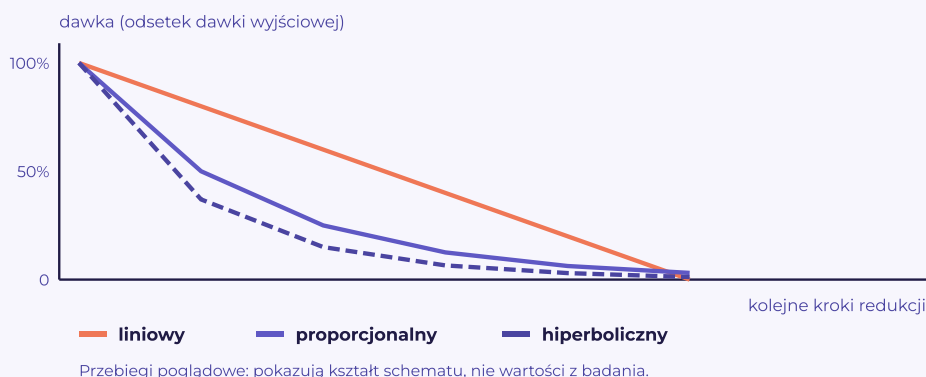
Trzy porządki schematów odstawiania różnią się nie tempem, ale jednostką, w której mierzą krok redukcji: liniowy odejmuje stałą liczbę miligramów, proporcjonalny stały odsetek aktualnej dawki, a hiperboliczny stały ubytek zajętości transportera serotoniny. Zapisy rejestrowe należą prawie wyłącznie do porządku pierwszego i są najkrótsze z wszystkich. Trzy porządki zestawiono w tabeli poniżej.

Porządek schematu	Jednostka kroku redukcji	Umocowanie w dokumentach
liniowy	stała liczba miligramów	zapisy rejestrowe w punkcie 4.2 charakterystyk, najkrótsze z wszystkich
proporcjonalny	stały odsetek dawki poprzedniej	wytyczne brytyjskie dla depresji, przykładowo 50%, a przy niskich dawkach 25%. Wytyczne o lekach powodujących objawy odstawienne nakazują kroki malejące, ale procentów celowo nie podają
hiperboliczny	stały ubytek zajętości transportera serotoniny	model oparty na badaniach metodą pozytonowej tomografii emisyjnej. Wytyczne kanadyjskie uznały dowody za niewystarczające, by go zalecać

Zestawienie na podstawie zapisów omówionych w tym podrozdziale.

Produkt (substancja)	Co podaje punkt 4.2 charakterystyki
Zoloft (sertralina), Oroes (escitalopram), Cipramil (citalopram), Dulofor (duloksetyna)	unikać nagłego odstawienia, zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 do 2 tygodni (Viatris Healthcare Limited, b.d.-b oraz +pharma arzneimittel gmbh, 2021 oraz H. Lundbeck A/S, b.d. oraz Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., 2024)
Seronil (fluoksetyna)	co najmniej jeden do dwóch tygodni, mimo długiego okresu półtrwania (Orion Corporation, b.d.)
Efectin ER 75 (wenlafaksyna)	co najmniej 1 do 2 tygodni, ale u niektórych pacjentów bardzo powoli, przez kilka miesięcy lub dłużej (Viatris Healthcare Limited, b.d.-a)
Seroxat (paroksetyna)	schemat z badań klinicznych: zmniejszanie dawki dobowej o 10 mg co tydzień (GlaxoSmithKline Trading Services Limited, b.d.-a)

ten sam ubytek miligramów odpowiada zatem znacznie większemu spadkowi zajętości transportera niż przy dawkach wysokich. Autorzy wyprowadzają z tego odstawianie rozciągnięte na miesiące i schodzące poniżej minimalnej dawki terapeutycznej, a zaleceniom dwu- do czterotygodniowym zarzucają minimalną przewagę nad odstawieniem nagłym i złą tolerancję (Horowitz i Taylor, 2019). Kształt trzech schematów porównuje Rycina 2.



RYCINA 2. TRZY PORZĄDKI SCHEMATU ODSZAWIANIA: JEDNOSTKA KROKU DECYDUJE O Kształcie KOŃCÓWKI

Źródło: opracowanie własne na podstawie definicji podanych w tym podrozdziale.

Wytyczne kanadyjskie odrzucają ten wniosek z trzech powodów. Model opiera się na badaniach PET w małych grupach, nie oceniono go w badaniach randomizowanych, a jego realizacja wymaga aptek recepturowych przygotowujących roztwory lub niestandardowe dawki, dlatego dowody uznano za niewystarczające, by zalecać schematy hiperboliczne (Lam i in., 2024). Ten sam dokument odnotowuje, że przegląd Cochrane z 2021 roku nie dał jasnych dowodów za odstawieniem nagłym ani stopniowym (Lam i in., 2024). Stanowisko trzecie jest pośrednie i najciekawsze konstrukcyjnie: wytyczne o lekach powodujących objawy odstawiennne przyjmują zasadę malejących kroków, czyli farmakologiczną intuicję modelu hiperbolicznego, ale nie przyjmują ani jego arytmetyki, ani jego kalendarza (NICE, 2022a). Wytyczne BAP są tłem historycznym sporu: zakładają, że stopniowe zmniejszanie dawki jest skuteczne, i jednocześnie przyznają, że brakuje na to dowodów (Cleare i in., 2015).

powinien zatem odpowiedzieć, że rejestracja europejska istnieje, a dostępność wymaga sprawdzenia w bieżącym rejestrze i wykazie.

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Zuranolon ma rejestrację europejską, a jego obecność na polskim rynku i status refundacyjny wymagają sprawdzenia w bieżącym rejestrze i wykazie.

Mechanizm wykracza poza układ monoaminergiczny. **Zuranolon** jest syntetycznym neuroaktywnym steroidem, który nasila hamowanie GABA-ergiczne przez dodatnią modulację allosteryczną receptorów GABA-A synaptycznych i pozasynaptycznych oraz zwiększa ich ekspresję powierzchniową, a jego kod anatomiczno-terapeutyczno-chemiczny (ATC) to N06AX31 (Biogen Netherlands B.V., b.d.). Miejsce tej substancji wśród pozostałych grup opisano wcześniej, w podrozdziale „Substancje o mechanizmie glutaminergicznym i GABA-ergicznym”. Wskazanie jest jedno i wąskie, obejmuje leczenie depresji poporodowej u dorosłych po porodzie, a poza tym okresem lek wskazania nie ma (Biogen Netherlands B.V., b.d.). Postępowanie w samej depresji poporodowej należy do dalszego rozdziału „Cięża, karmienie piersią i depresja poporodowa”, tutaj liczy się to, czego pacjentka nie wyczyta z ulotki bez pomocy.

Jak długo trwa leczenie zuranolonem??

Schemat przyjmowania odwraca logikę znaną z leków branych codziennie przez miesiące, czyli z selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i z inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny (SNRI). Schemat standardowy to dwie kapsułki po 25 mg wieczorem, czyli 50 mg na dobę, kończący się po czterech tygodniach, a przy złej tolerancji obniża się go do dwóch kapsułek po 20 mg (Biogen Netherlands B.V., b.d.). Moc 30 mg nie jest dawką standardową, tylko dawką dla trzech sytuacji szczególnych, którymi są równoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A, zaburzenie czynności nerek umiarkowane, czyli ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) od 30 do 59 ml/min, albo ciężkie z eGFR poniżej 30 ml/min u pacjentek niedializowanych, oraz ciężkie zaburzenie czynności wątroby w klasie C według Childa-Pugha, a jej opakowaniem jest butelka zawierająca dokładnie czterdzieści kapsułek,

jest przy tych lekach receptą pozarejestacyjną, mimo że opakowanie ma zapis o dzieciach. Charakterystyka sertraliny mówi o depresji dziecięcej wprost i zwięźle: „Nie wykazano skuteczności stosowania produktu leczniczego w przypadkach dużej depresji u dzieci” (Viatris Healthcare Limited, b.d.-b). Tymczasem sertralina była w 2018 roku najczęściej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym u osób poniżej 18. roku życia w Polsce, z około 21 tysiącami osób, a refundowane leki przeciwdepresyjne, licząc wszystkie wskazania, przyjmowało w tej grupie około 57 tysięcy pacjentów (Janas-Kozik i in., 2023). Skala stosowania i skala rejestracji nie mają tu ze sobą wiele wspólnego.

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Rejestracja pediatryczna sertraliny i fluwoksaminy dotyczy zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, nie depresji. Zapis o dzieciach na opakowaniu nie czyni recepty zgodną z rejestracją.

Dlaczego escitalopram jest zakazany u dzieci w Polsce?

Drugi to **escitalopram**, na którym najlepiej widać, że rejestracja jest decyzją administracyjną konkretnej agencji, a nie właściwością cząsteczki. Amerykańska agencja rejestruje escitalopram w depresji od 12. roku życia (Janas-Kozik i in., 2023), a polska charakterystyka tego samego leku zakazuje stosowania poniżej 18 lat (+pharma arzneimittel gmbh, 2021). Podobna rozbieżność dotyczy granicy wieku przy **fluoksetynie**, bo brytyjskie wytyczne dla dzieci i młodzieży dopuszczają ją w depresji umiarkowanej i ciężkiej łącznie z psychoterapią już od 5. roku życia, czyli trzy lata przed granicą z polskiej rejestracji (Janas-Kozik i in., 2023).

Rozmowa z rodzicem zmienia się przez to w jednym punkcie, w którym łatwo pacjenta wystraszyć zamiast poinformować. Stosowanie pozarejestacyjne nie jest stosowaniem nielegalnym ani niezgodnym z wiedzą medyczną, bo europejski regulator wprost dopuszcza indywidualną decyzję lekarza o leczeniu depresji lub lęku u dziecka poza zarejestrowanym wskazaniem, wiążąc ją z warunkiem uważnego monitorowania pacjenta (European Medicines Agency [EMA], 2005). Rodzic, który sam znajdzie w ulotce zapis o niestosowaniu poniżej 18 lat, potrzebuje więc trzech informacji (EMA, 2005):

fluoksetynę oraz **citalopram** i **escitalopram** (Agüera-Ortiz i in., 2020). Mechanizm zaburzenia, jego objawy i pełną listę czynników ryzyka podano wcześniej, w podrozdziale „Hiponatremia i zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny”. Sygnałem w aptece jest zestaw trzech rzeczy w jednym koszyku: nowy lek serotoninerгіczny, diuretyk i data urodzenia sprzed siedemdziesięciu lat.

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Nowy lek serotoninerгіczny, diuretyk i wiek po 65. roku życia w jednym koszyku to sygnał do oznaczenia sodu. Przy diuretyku albo hiponatremii w wywiadzie badanie wykonuje się już po 2 tygodniach.

Ryzyko upadków rozkłada się w czasie inaczej, niż wynika z badań rejestracyjnych, i jest to jedno z dwóch miejsc w tym rozdziale, gdzie źródła realnie się rozchodzą. Okno największego zagrożenia po włączeniu leku z grupy SSRI podano wcześniej, w podrozdziale „Kryteria doboru leku pierwszego rzutu”, a mechanizm i brak związku z hipotonią opisano wcześniej, w podrozdziale „Drgawki, objawy cholinolityczne, hipotonia i upadki”. Metaanaliza badań u osób od 65. roku życia pokazuje jednak drugą część tego obrazu: w jedynym badaniu raportującym upadki, prowadzonym z **duloksetyną**, po 24 tygodniach upadło 24% leczonych wobec 14% otrzymujących placebo, a w pierwszych 12 tygodniach różnica wynosiła 16% wobec 10% i nie była istotna statystycznie (Mallery i in., 2019). Krótkie badania nie mogą więc zobaczyć rozejścia, które pojawia się później, a to właśnie na nich opiera się przekonanie, że po przetrwaniu pierwszych tygodni problem mija. Ta sama metaanaliza pokazuje, jak wąska jest baza dowodowa dla bezpieczeństwa w tej grupie: żadne z dziewięciu badań nie podało częstości wydłużenia odstępu QTc ani zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych, a hiponatremię raportowało jedno badanie i bez istotnej różnicy (Mallery i in., 2019).

Czy trazodon powoduje hipotonię u osób starszych?

Hipotonia ortostatyczna należy przede wszystkim do TLPD i wynika z blokady receptorów alfa-1, co opisano wcześniej, w podrozdziale „Drgawki, objawy cholinolityczne, hipotonia i upadki”. Przy **trazodonie**, wybieranym w tej grupie właśnie jako alternatywa

Choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu	leki trójpierścieniowe mają właściwości antyarytmiczne klasy IA, co wiąże się z ryzykiem powikłań i nagłych zgonów sercowych (Naczelna Izba Lekarska, 2018)	leki z grupy SSRI o mniejszym wpływie na odstęp QT, po sprawdzeniu ograniczeń z wcześniejszego podrozdziału „Wydłużenie odstępu QT i bezpieczeństwo kardiologiczne”
Nadciśnienie tętnicze	wenlafaksyna i duloksetyna podnoszą ciśnienie w początkowym okresie leczenia (Samochowiec i in., 2021)	pomiar ciśnienia przed włączeniem i w pierwszych tygodniach, przy wzroście zmiana grupy
Cukrzyca	fluoksetyna wymaga ostrożności ze względu na ryzyko hipoglikemii (Samochowiec i in., 2021)	leki z grupy SSRI poprawiają tolerancję glukozy u osób starszych (Naczelna Izba Lekarska, 2018), a panel ekspercki nie przypisuje trazodonowi działania diabetogennego (Young i in., 2026)
Choroba wątroby	agomelatyna jest przeciwwskazana przy czynnej chorobie wątroby, a polekowe uszkodzenie wątroby może wystąpić do 6 miesięcy od włączenia leku, z wyższym ryzykiem przy agomelatynie, bupropionie i duloksetynie oraz niższym przy citalopramie i escitalopramie (Lam i in., 2024)	citalopram albo escitalopram w dawkach z wcześniejszego podrozdziału „Ograniczenia dawkowania wynikające z charakterystyk produktów”, z kontrolą prób wątrobowych
Przewlekła choroba nerek	zmniejszony klirens większości leków, przy części charakterystyk wymagających redukcji dawki o połowę	dawki i progi filtracji podano wcześniej, w podrozdziale „Dawki początkowe, docelowe i maksymalne według charakterystyk produktów”
Ból przewlekły i neuropatyczny	–	duloksetyna i amitryptylina mają w tym zakresie rejestrację, opisaną w dalszym rozdziale „Leki przeciwdepresyjne poza depresją”

(Phoenix Labs Unlimited Company, b.d.). Tak szczegółowo zdefiniowanej populacji nie ma żadne wskazanie psychiatryczne omawiane w tej książce.

Schemat przyjmowania jest przeciwieństwem tego, czego uczy się pacjenta rozpoczynającego leczenie depresji, a co zestawiono wcześniej, w podrozdziale „Co powiedzieć pacjentowi przy wydaniu pierwszego opakowania”. Dawka początkowa wynosi 30 mg przyjmowane w razie potrzeby na 1 do 3 godzin przed aktywnością seksualną, leku nie wolno przyjmować częściej niż raz na 24 godziny i nie jest on przeznaczony do stałego, codziennego stosowania (Phoenix Labs Unlimited Company, b.d.). Leczenia nie rozpoczyna się od dawki 60 mg, a zwiększenie do niej jest możliwe dopiero przy niewystarczającej odpowiedzi i pod warunkiem, że nie wystąpiły umiarkowane ani ciężkie zdarzenia niepożądane ani objawy poprzedzające omdlenie, przy czym częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych są przy tej dawce większe (Phoenix Labs Unlimited Company, b.d.). Pacjent, który miał reakcje ortostatyczne po pierwszej dawce, dawki nie zwiększa w ogóle.

Jak często oceniać zasadność leczenia dapoksetyną?

Charakterystyka narzuca też rytm oceny, którego nie ma przy lekach przeciwdepresyjnych stosowanych w depresji. Po pierwszych czterech tygodniach leczenia albo po co najmniej sześciu przyjętych dawkach lekarz ma przeprowadzić indywidualną ocenę bilansu korzyści i ryzyka, a przy kontynuacji powtarzać ją co najmniej raz na sześć miesięcy, bo dane o skuteczności i bezpieczeństwie powyżej 24 tygodni są ograniczone (Phoenix Labs Unlimited Company, b.d.).

Skuteczność jest potwierdzona, ale jej wielkość warto umieć przełożyć na język pacjenta. Metaanaliza ośmiu badań randomizowanych wykazała wydłużenie czasu do wytrysku o średnio 1,67 minuty wobec placebo (Zhao i in., 2019). Drugi przegląd systematyczny potwierdza wydłużenie tego czasu wraz z poprawą poczucia kontroli i satysfakcji, opisując przedwczesny wytrysk jako zaburzenie obniżające jakość życia i wpływające na relacje partnerskie (Russo i in., 2016). Poprawa liczona w minutach jest realna i istotna dla pacjenta, ale nie jest to lek, po którym objaw znika, i takie postawienie sprawy przy wydaniu chroni przed rozczarowaniem po pierwszym opakowaniu.

ażne połączenie obu, plus ćwiczenia wzmacniające wszystkie duże grupy mięśniowe przez co najmniej 2 dni w tygodniu, a u osób od 65. roku życia dodatkowo aktywność wielokomponentową z naciskiem na równowagę funkcjonalną przez co najmniej 3 dni w tygodniu (Bull i in., 2020). Wszystkie te zalecenia mają rangę silnych przy umiarkowanej pewności dowodów. Wytyczne kanadyjskie Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) podają dawkę leczniczą: nadzorowany wysiłek o małej lub umiarkowanej intensywności, 30–40 minut, 3–4 razy w tygodniu, przez co najmniej 9 tygodni, jako leczenie pierwszego rzutu w monoterapii epizodu łagodnego i leczenie dołączane drugiego rzutu w epizodzie umiarkowanym (Lam i in., 2024). Wytyczne brytyjskie podają specyfikację programu: grupowy program ćwiczeń o umiarkowanej intensywności zaprojektowany dla osób z depresją, więcej niż jedna sesja tygodniowo przez 10 tygodni, jako równorzędna opcja pierwszego rzutu w depresji mniej nasilonej (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2022). Trzy dawki, trzy różne cele, i tylko druga z nich jest dawką leczniczą w rozumieniu wytycznych psychiatrycznych.

WSKAZÓWKA DLA FARMACEUTY

Dawka lecznicza ruchu to nadzorowany wysiłek o małej lub umiarkowanej intensywności, 30–40 minut, 3–4 razy w tygodniu, przez co najmniej 9 tygodni.

Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia trzeba przy tym cytować w ich własnych granicach. Nie podają one żadnej wielkości efektu ani liczby potrzebnej do leczenia w depresji, a zdrowie psychiczne rozumiane jako zmniejszenie objawów lęku i depresji wymieniają wśród korzyści z aktywności u dorosłych i traktują jako wynik krytyczny przy ocenie dowodów (Bull i in., 2020). Dla osób z rozpoznaniem dużej depresji klinicznej dokument podaje dowody o umiarkowanej pewności korzystnego wpływu aktywności na jakość życia i na funkcje poznawcze, a nie na nasilenie objawów depresyjnych (Bull i in., 2020).

Polskie wytyczne nie zawierają odpowiednika żadnej z tych trzech dawek. Aktywność fizyczna pojawia się w nich wyłącznie jako element edukacji pacjenta o higienie dnia,

AUTOR

mgr farm. Paweł Konrad
Tuszyński

KOORDYNATOR PROJEKTU

Kinga Milczarska

Liczba stron: 322

Liczba rycin: 3

Liczba tabel: 31

Pozycji piśmiennictwa: 416

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne opinie na temat leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, Wydawca prosi, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać informacje zamieszczone w niniejszej książce, zwłaszcza dotyczące leków nowych lub rzadko stosowanych. Informacje dotyczące praktycznego stosowania leków odpowiadają poziomowi aktualnej wiedzy medycznej. Za dawkowanie i sposób podawania leków jest odpowiedzialny użytkownik. Prosimy zapoznać się z informacjami producenta przed zastosowaniem lub rekomendacją leku. Nazwy handlowe są prawnie chronione, nawet wówczas, gdy nie zostały specjalnie oznaczone. Dzieło w całości jest chronione prawem autorskim. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej zgody Wydawcy.

ISBN [ISBN]

Wydanie wyłącznie elektroniczne · Wydanie I · Kraków 2026

Wydawca Wydawnictwo Farmaceutyczne sp. z o.o., ul. Lipowa 3/217,
30-702 Kraków

Zamówienia www.wydawnictwo.farm



SERIA: NOWOCZESNA FARMAKOTERAPIA

To tylko fragment. Sięgnij po pełne wydanie

Pełne wydanie to 22 rozdziały na 322 stronach: 31 tabel, piśmiennictwo pod każdym rozdziałem i 416 pozycji literatury. Treść oparta na charakterystykach produktów leczniczych oraz wytycznych polskich i zagranicznych.

Kup pełną wersję →

<https://wydawnictwo.farm/produkt/leki-przeciwdepresyjne>